

SÉRIE A, N° 801

N° D'ORDRE : 827

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(MENTION SCIENCES)

PAR

Marthe ARCOS née FERENCZ

Licenciée ès Sciences (Paris)

1^{re} THÈSE. — Produits de transposition de dérivés de l'azobenzène : contribution à la chimie de la benzo(c) cinnoline.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 26 Avril 1958 devant la Commission d'examen.

MM. THOMAS	<i>Président.</i>
NORMANT	{ <i>Examineurs.</i>
M. JULIA	

SOCIÉTÉ D'ÉDITION D'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

5, Place de la Sorbonne — PARIS V^e

1960



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

Nom du Candidat : ARCOS née FERENCZ

Prénom : Marthe

Date de la soutenance : 28 Avril 1958

Numéro d'ordre : 827. *Série A, n° 801*

1

ARCOS (Marthe) née FERENCZ.

— Produits de transposition de dérivés de l'azobenzène : contribution à la chimie de la benzo(c) cinnoline. — *Paris, Société d'Édition d'Enseignement Supérieur, 1959, in-8°, 40 p.*

*Th. Sc. Doct. Univ. Paris. 1958.
Sér. A N° 801, N° d'ordre 827.*

2

ARCOS (Marthe) née FERENCZ.

— Produits de transposition de dérivés de l'azobenzène : contribution à la chimie de la benzo(c) cinnoline. — *Paris, Société d'Édition d'Enseignement Supérieur, 1959, in-8°, 40 p.*

*Th. Sc. Doct. Univ. Paris. 1958.
Sér. A N° 801, N° d'ordre 827.*

3

ARCOS (Marthe) née FERENCZ.

— Produits de transposition de dérivés de l'azobenzène : contribution à la chimie de la benzo(c) cinnoline. — *Paris, Société d'Édition d'Enseignement Supérieur, 1959, in-8°, 40 p.*

*Th. Sc. Doct. Univ. Paris, 1958.
Sér. A N° 801, N° d'ordre 827.*

4

ARCOS (Marthe) née FERENCZ.

— Produits de transposition de dérivés de l'azobenzène : contribution à la chimie de la benzo(c) cinnoline. — *Paris, Société d'Édition d'Enseignement Supérieur, 1959, in-8°, 40 p.*

*Th. Sc. Doct. Univ. Paris. 1958.
Sér. A N° 801, N° d'ordre 827.*

SÉRIE A, N° 801

N° D'ORDRE : 827

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(MENTION SCIENCES)

PAR

Marthe ARCOS née FERENCZ

Licenciée ès Sciences (Paris)

1^{re} THÈSE. — Produits de transposition de dérivés de l'azobenzène : contribution à la chimie de la benzo(c) cinnoline.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

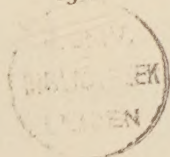
Soutenues le 26 Avril 1958 devant la Commission d'examen.

MM. THOMAS	<i>Président.</i>
NORMANT	} <i>Examineurs.</i>
M. JULIA	

SOCIÉTÉ D'ÉDITION D'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

5, Place de la Sorbonne — PARIS V^e

1960



FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PROFESSEURS

Doyen J. PÉRÈS

JULIA G.	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	MARÉCHAL	T	Optique théor. et appliquée.
DE BROGLIE	T	Théories physiques.	KIRRMANN	T	Théories chimiques.
PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparées.	CHADEFAUD	T	Botanique.
PÉRÈS	T	Mécanique des fluides et applications.	M ^{lle} LE BRETON ..	T	Physiologie générale.
BARRABE	T	Géologie structurale et Géologie appliquée.	SALEM	T	Mathématiques générales.
BOURCART	T	Géographie physique et Géologie dynamique.	LELONG	T	Mathématiques générales.
PLANTEFOL	T	Botanique.	DEVILLERS	T	Anat. et histol. comparées.
GRASSÉ	T	Evolution des êtres organisés.	EBRESMANN	T	Topologie algébrique.
PREVOST	T	Chimie organique.	FRANÇON	T	Physique (S. P. C. N.).
BOULIGAND	T	Application de l'Analyse à la géométrie.	GLANGEAUD	T	Géographie physique et géologie dynamique.
CHAUDRON	T	Chimie appliquée.	GODEMENT	T	Mathématiques (M. G. P.).
WYART	T	Minéralogie.	PISOT	T	Technique mathématique de la Physique.
TEISSIER	T	Zoologie.	ROCHE	T	Géologie.
MANGENOT	T	Biologie végétale.	SCHATZMANN	T	Astrophysique.
AUGER P.	T	Physique quan. et relativité.	TERMIER	T	Paléont. stratigraphique.
MONNIER	T	Physiologie générale.	ZAMANSKY	T	Mathématiques générales.
PIVETEAU	T	Paléontologie.	LENNUIER	T	Physique (M. G. P.).
ROCARD	T	Physique (E. N. S.).	RIZET	T	Génétique.
CARTAN H.	T	Mathématiques (E.N.S.).	ROUTHIER	T	Géologie appliquée.
LAFFITTE	T	Chimie générale.	M ^{me} TONNELAT ..	T	Relativité.
FAVARD	T	Géométrie supérieure.	DIXMIER	T	Mathématiques (M. P. C.).
COULOMB	T	Physique du Globe.	SOUCHAY	T	Chimie générale.
M ^{lle} COUSIN	T	Biologie animale (S. P. C. N.).	AIGRAIN	T	Électrotechnique générale.
CHRÉTIEN	T	Chimie minérale.	BRUSSET	T	Chimie minérale.
DRACH P.	T	Zoologie.	LEVY M.	T	Physique théorique des hautes énergies.
KASTLER	T	Physique (E. N. S.).	M ^{me} CHAIX	T	Chimie biologique.
EPHROSSI	T	Génétique.	M ^{me} HUREL-PY ..	T	Biologie végétale (P. C. B.).
WURMSER	T	Biologie physico-chimique.	PIAUX	T	Chimie (M. P. C.).
RIVIÈRE	T	Géologie (S. P. C. N.).	BRUN	T	Mécanique expér. des fluides.
GAUTHERET	T	Biologie végétale (P. C. B.).	LEDERER	T	Chimie biologique.
LUCAS	T	Recherches physiques.	M ^{me} DUBREIL	T	Mathématiques.
THOMAS A.	T	Biologie cellulaire.	M ^{me} LELONG	T	Mathématiques (E. N. S.).
ARNULF	T	Optique appliquée.	BELLAIR	T	Géologie (S. P. C. N.).
MORAND M.	T	Enseignement de Physique.	COTTE	T	Physique (Orsay).
SOLEILLET	T	Physique (P. C. B.).	DUBOIS J. E.	T	Chimie organique.
FORTIER	T	Mécanique expér. des fluides	LAMOTTE	T	Zoologie (E. N. S.).
DANJON	T	Astronomie.	MICHEL	T	Chimie (S. P. C. N.).
PETIT	T	Biologie maritime.	OLMER	T	Energétique générale.
QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphérique.	ROUAULT	T	Physique générale.
GALLIEN	T	Embryologie.	GAUTHIER	T	Mécanique appliquée.
EICHORN	T	Biologie végétale (S.P.C.N.).	BARCHIEWITZ ..	T	Chimie physique.
DE CUGNAC	T	Biologie végétale (S.P.C.N.).	BROSSEL	T	Physique atomique.
M ^{lle} CAUCHOIS ..	T	Chimie physique.	BUSER	T	Physiologie comparée.
THELLIER	T	Physique du Globe.	CAMUS	T	Physiologie végétale (3 ^e cycl.)
L'HÉRITIER	T	Génétique.	CASTAING	T	Physique générale.
GRIVET	T	Radioélectricité.	CURIEN	T	Minéralogie et cristallographie.
PONCIN	T	Mécanique générale.	MOYSE	T	Physiologie végétale. (Orsay).
DUBREIL	T	Arithmétique et théorie des nombres.	PANNETIER	T	Chimie (S. P. C. N.).
QUELET	T	Chimie organique.	POSSOMES	T	Zoologie.
CAGNIARD	T	Géophysique appliquée.	PULLMAN	T	Chimie théorique.
CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire.	TEILLAC	T	Physique nucléaire et radio-activité.
CUVILLIER	T	Micro-paléontologie	TONNELAT	T	Biologie physico-chimique.
JUNG	T	Pétrographie.	VILLE	T	Econométrie.
TRILLAT	T	Microscopie et diffraction électronique.	WILLEMART	T	Chimie (P. C. B.).
WIEMANN	T	Chimie organ. et structurale.	DODÉ	T	Chimie (S. P. C. N.). (Orsay).
JACQUINOT	T	Spectroscopie et physique céleste.	FREYMANN	T	Physique générale.
VASSY	T	Physique de l'atmosphère.	GUINOCHET	T	Biologie végétale (Orsay).
DESTOUCHES ..	T	Théories physiques.	ROLLET	T	Chimie (P. C. B.).
PRUVOST M.	T	Géologie.	M ^{lle} JOSIEN	T	Chimie (P. C. B.).
AMIEL	T	Chimie générale.	CHEVALLEY	T	Géométrie algébrique et théorie des groupes.
HOCART	T	Minéralogie.	ARNOULT	T	Électronique.
J. P. MATHIEU ..	T	Physique (option) (Orsay).	CHAPELLE	T	Physique (M. P. C.). (Orsay).
COUTEAUX	T	Biologie animale (P. C. B.).	DELANGE	T	Mathématiques (Orsay)
MAY	T	Zoologie (Orsay).	DENY	T	Mathématiques (M. G. P.).
CHOQUET	T	Théorie des fonctions et topologie.	GERMAIN P.	T	Méc. Théor. des fluides.
FELDMANN	T	Biologie végétale marine	LUCAS G.	T	Géologie.
GUINIER	T	Physique des solides..	ALLARD	T	Chimie Physique.
JOST	T	Physiologie comparée.	BERTHELOT	T	Physique Nucléaire et Radio-activité.
FORTET	T	Calcul des probabilités et physique mathématique.	BRICARD	T	Météorologie et Physique de l'atmosphère.
SCHWARTZ	T	Calcul différentiel et intégral.	M ^{me} ALBE-FESSARD	T	Psycho-Physiologie.
CHOUARD	T	Physiologie végétale.	FRIEDEL	T	Physique des Solides.
MALAVARD	T	Aviation.	JULIA M.	T	Étude des Molécules organiques complexes.
BRELOT	T	Calcul différentiel.	LENDER	T	Biologie Animale (S. P. C. N.) Orsay.
NORMANT	T	Synthèse organique.	MAGAT	T	Physico-chimie des Rayonnements.
BENARD	T	Chimie minérale.	M ^{lle} QUINTIN ...	T	Electrochimie.
BUVAT	T	Botanique (E. N. S.).	MONOT	T	Chimie du métabolisme.
DUGUÉ	T	Statistiques mathématiques.	BENOIT	T	Physiologie animale.
GÉLOSO	T	Chimie (S. P. C. N.).	DE POSSEL	T	Analyse numérique.
SOULAIRAC	T	Psychophysiologie.	CHARLOT	T	Chimie analytique.
ULRICH	T	Physiologie végétale.	HAISSINSKY	T	Radiochimie.
			LEMÉE	T	Physiologie BMPV.
			GUÉRIN	T	Chimie MPC.

Secrétaire Général C. MONIER.

PRODUITS DE TRANSPOSITION DE DÉRIVÉS DE L'AZOBENZÈNE : CONTRIBUTION A LA CHIMIE DE LA BENZO(c)CINNOLINE.

par Marthe ARCOS née FERENCZ

INTRODUCTION

L'activité cancérogène sur le foie du Rat du p.-diméthylamino-azobenzène (I) fut d'abord démontrée par Kinoshita en 1936 (1). A cette époque, ce produit était utilisé couramment comme colorant alimentaire, en particulier pour colorer le beurre et les matières grasses, d'où son nom de « Jaune de beurre », encore parfois utilisé dans la littérature.

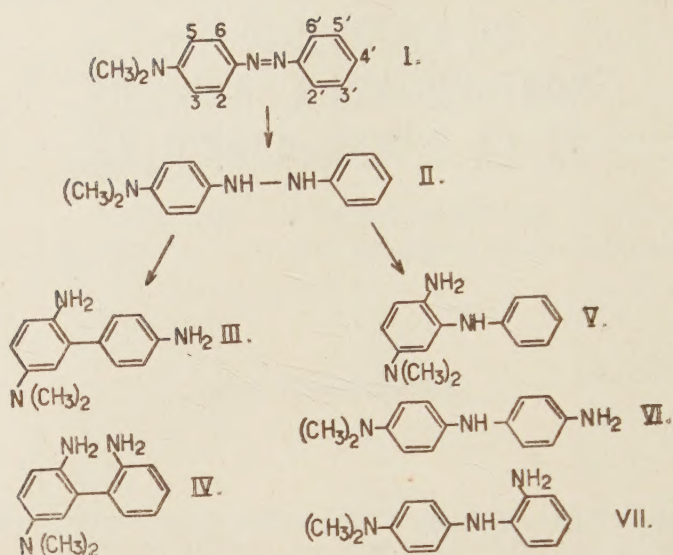
Depuis la découverte de Kinoshita, ce colorant (I), ainsi qu'un certain nombre de ses dérivés ont été utilisés dans la production expérimentale du cancer du foie chez le Rat.

Plusieurs hypothèses ont été proposées sur la nature des réactions ayant lieu au cours de la cancérogénèse par ces colorants, dont la plus récente, due à Elson et ses collaborateurs (2), suggère que le p.-diméthylaminoazobenzène (I) subirait dans l'organisme une réduction en dérivé hydrazo (II), suivie de transposition benzidinique, donnant par exemple le diamino-2,4' diméthylamino-5 biphényle (III). D'après ces auteurs, l'activité cancérogène observable devrait être attribuée aux produits de la transposition et non pas au colorant de départ. Cette hypothèse est basée sur le fait que l'ingestion de l'azobenzène par le Rat conduit à l'excrétion dans l'urine de l'aniline et d'un autre produit instable, non-identifié, qui donne par traitement par les acides forts de la benzidine (3).

C'est Jacobson et Kunz qui ont obtenu les premiers le diamino-2,4' diméthylamino-5 biphényle (III) par transposition benzidinique du p.-diméthylaminohydrazobenzène (4). Cependant les essais biologiques sur l'activité cancérogène de ce produit ont donné des résultats négatifs (5).

Nous avons alors pensé que, pour vérifier cette hypothèse, il serait d'intérêt de préparer les autres produits qui théoriquement pourraient se former au cours de la transposition benzidinique et semidinique du p.-diméthylaminohydrazobenzène (II).

Ces transpositions peuvent donner cinq composés, deux du type benzidinique et trois du type semidinique :

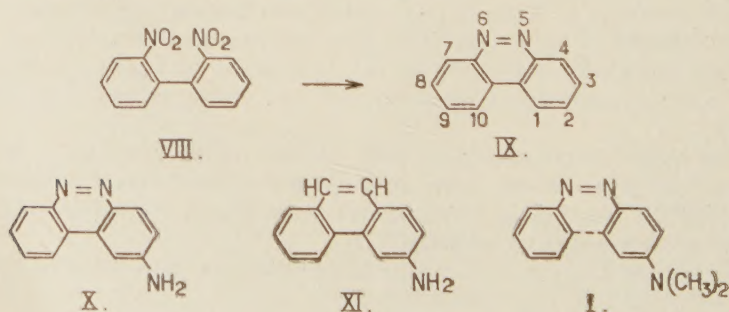


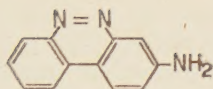
Le dinitro-2,2' diméthylamino-5 biphenyle analogue nitré du composé IV, a été préparé par une synthèse en neufs stades en partant de la benzidine.

Nous avons alors orienté nos recherches vers les dérivés de la benzo(c)cinnoline ou phénazone IX, qui nous semblaient intéressants par leur relation structurale avec les composés biphenyliques dinitrés ou diaminés en 2,2' et certains composés polycycliques aminés doués d'une grande activité cancérogène.

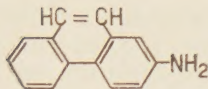
Ainsi l'amino-2 benzo(c)cinnoline (X), ou son dérivé N,N-diméthylé, est un analogue de l'amino-2 phénanthrène (XI), ou encore pourrait être considéré comme un dérivé cyclisé du p.-amino ou p.-diméthylaminoazobenzène (I). De même, l'amino-3 benzo(c)cinnoline (XII) est isostère de l'amino-3 phénanthrène et de l'amino-2 fluorène (XIII et XIV).

D'autre part, la cyclisation du p.-diméthylaminoazobenzène, ou des dérivés biphenyliques dinitrés ou diaminés en 2,2', pourrait avoir lieu dans certaines conditions dans l'organisme vivant.

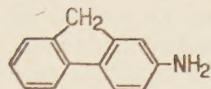




XII.



XIII.



XIV.

Bien qu'elle soit connue depuis 1891, la benzo(c)cinnoline a été très peu étudiée. Des quatre isomères mononitrés et monoaminés, seules ont été préparées la nitro-1 et l'amino-1 benzo(c)cinnoline, par Smith et Ruby (6).

Deux autres monoamino benzo(c)cinnolines ont été décrites par King et King (7), mais ces auteurs retirèrent leurs conclusions à la suite des travaux de Calderbank et Lefèvre (8) sur les moments dipolaires des benzo(c)cinnolines. Nous avons pu montrer que le produit de départ de King et King était un dinitro benzo(c)cinnoline N,N'-dioxyde et ainsi leur produit principal, une benzo(c)cinnoline diaminée.

Nous avons ensuite préparé l'amino-3 benzo(c)cinnoline (XII) par deux méthodes différentes qui nous permettaient de prouver la structure du composé obtenu.

La nitration à chaud de la benzo(c)cinnoline (IX) et du benzo(c)cinnoline N-oxyde (XX) suivie de réduction, nous a conduit aux amino-X et amino-Y benzo(c)cinnolines. Les nombreux essais de cyclisation de l'amino-5 dinitro-2,2' biphényle et du p.-aminoazobenzène par différentes méthodes en vue de l'identification de ces isomères « X » et « Y » ont été négatifs.

Il est intéressant de signaler dans ce cadre, que les essais de cyclisation du p.-diméthylaminoazobenzène (I) et du p.-diéthylaminoazobenzène dans un mélange eutectique fondu de chlorure d'aluminium et de chlorures alcalins ne donnent pas de dérivés de la benzo(c)cinnoline comme dans le cas de l'azobenzène et du m.-m'-bis-diméthylaminoazobenzène (9). La réaction prend une orientation inattendue pour aboutir à la condensation de deux molécules de p.-diméthylamino ou p.-diéthylaminoazobenzène et on obtient : le p.-p'-bis-diméthylamino (ou diéthylamino) phényl-bisazo biphényle.

Les spectres dans le visible et l'ultraviolet de la plupart des dérivés de la benzo(c)cinnoline ont été enregistrés, ainsi que ceux du p.-p'-bis-diméthylaminophényl-bisazo biphényle et du p.-p'-bis-diéthylaminophényl-bisazo biphényle. On trouve une grande ressemblance dans l'allure générale des spectres de l'amino-3 et de la diamino-3,8 benzo(c)cinnoline. Il en est de même de ceux du p.-diméthylamino (ou diéthylamino) azobenzène et de son dimère.

L'amino-2 diméthylamino-5 diphénylamine (V) a été obtenue par trois voies différentes, recoupements qui définissent sans équivoque sa structure. Des dérivés du composé V ont été ensuite préparés.

En étudiant la réactivité du groupe nitro en position 3 de la dinitro-3,4 diméthylaniline (10), un des produits intermédiaires du composé V, nous avons mis en évidence une nouvelle série de synthèse permettant l'obtention aisée de dérivés nouveaux et difficiles à obtenir du diphényl-

loxyde. Le nitro-2 diméthylamino-5 diphényloxyde et le dinitro-2,2' bis-diméthylamino-5,5' diphényloxyde ont été ainsi obtenus. Des preuves pour la structure de ces composés ont été apportées en les préparant également par d'autres voies de synthèse.

Finalement, l'amino-4 diméthylamino-4' diphénylamine (VI) a été préparée en réduisant la N,N-diméthylindamine par le zinc et l'acide acétique (11). Relativement simple, cette préparation présente de nombreuses difficultés. La publication de Gnehm ne mentionnant pas certains détails apparemment sans importance, le mode opératoire a dû être entièrement refait, car le rendement peut varier de 0 à 30 %.

Ce travail se divise en trois parties :

Première Partie : Synthèse du dinitro-2,2' diméthylamino-5 biphenyle et de dérivés monoaminés de la benzo(c)cinnoline.

Deuxième Partie : Spectres des amino benzo(c)cinnolines. Limite d'application de la réaction de cyclisation de l'azobenzène.

Troisième Partie : Synthèses dans la série de la diphénylamine et du diphényloxyde à partir de dérivés nitrés de la diméthylaniline.

Qu'il me soit permis d'adresser ma respectueuse reconnaissance à M. Le Professeur A. Lacassagne, Membre de l'Institut, qui a suivi ces recherches avec son habituelle bienveillance.

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Chimie Organique de l'Institut du Radium sous la direction de M. Buu-Hoï, maître de Recherches, à qui j'exprime ma sincère gratitude pour l'excellente formation scientifique qu'il ne cesse de nous prodiguer avec une constante sollicitude.

Que M. Le Professeur M. Julia, qui a bien voulu accepter la charge de rapporteur de cette thèse, que M. Le Professeur A. Thomas, Président, et M. Le Professeur H. Normant, qui ont bien voulu faire partie du jury, ainsi que M. Le Professeur Dubois, délégué aux thèses, veuillent accepter l'expression de mes respectueux remerciements.

J'adresse également mes sincères remerciements à MM. Dat Xuong et Petit pour l'aide apportée dans la rédaction de ce travail et à tous mes camarades de laboratoire pour l'agréable atmosphère qu'ils ont su créer.

PREMIÈRE PARTIE

Synthèses du dinitro-2,2' diméthylamino-5 biphenyle et de dérivés monoaminés de la benzo (c) cinnoline

Le dinitro-2,2' diméthylamino-5 biphenyle, correspondant au dérivé dinitro de la transposition o.o.-benzidinique (IV) du p.-diméthylaminohydrazobenzène (II), a été préparé par une synthèse en neuf stades :

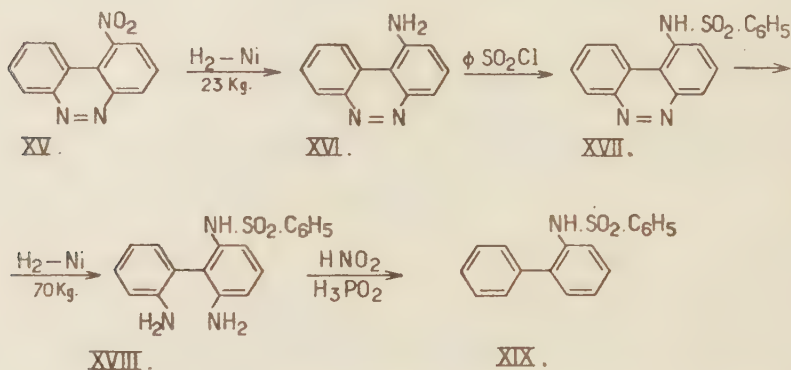
Benzidine → N,N'-Diphtalylbenzidine → Dinitro-2,3' N,N'-diphtalylbenzidine → Dinitro-2,3' benzidine → Dinitro-2,3' biphenyle → Nitro-2 amino-3' biphenyle → Nitro-2 acétylamino-3' biphenyle → Dinitro-2,2' acétylamino-5 biphenyle → Dinitro-2,2' amino-5 biphenyle → Dinitro-2,2' diméthylamino-5 biphenyle.

Le dinitro-2,2' diméthylamino-5 biphenyle a orienté nos recherches vers l'intéressante famille des benzo(c)cinnolines. Ces produits présentaient un intérêt tant par leur relation structurale avec les dérivés dinitro-2,2' et diamino-2,2' du biphenyle, que par le fait que deux des dérivés aminés de la benzo(c)cinnoline sont isostères de composés polycycliques aminés doués d'une forte activité cancérigène (XI, XIII, XIV).

La benzo(c)cinnoline (IX), matière première pour la synthèse de ces dérivés, a été préparée par différentes méthodes déjà décrites. Le meilleur rendement a été obtenu par la réduction en deux stades du dinitro-2,2' biphenyle (VIII) le composé intermédiaire étant le benzo(c)cinnoline N-oxyde (XX). Nous avons également obtenu des traces de benzo(c)cinnoline en partant du dichloro-2,2' azobenzène, par une modification de la synthèse d'Ullmann (12). Cette dernière synthèse apporte une preuve de plus à la structure de ce composé.

Rappelons que parmi les quatre isomères monoaminés possibles de la benzo(c)cinnoline, seule la structure de l'amino-1 benzo(c)cinnoline a été démontrée avec des preuves suffisantes. Smith et Ruby ont nitré la benzo(c)cinnoline (6) dans un excès d'acide sulfonitrique à 0°. Deux produits mononitrés ont été isolés du mélange réactionnel, dont l'un, le produit principal, a donné par réduction un composé monoaminé, fondant à 167°. Après blocage de la fonction amine avec du chlorure de benzènesulfonyle, la réduction énergique de la liaison azoïque de ce composé (XVII) suivie de la déamination des groupes en 2,2' de (XVIII), conduit à un produit trouvé identique à un échantillon de benzènesulfonamido-2 biphenyle (XIX) authentique. Ainsi les dérivés de départ

étaient respectivement : la nitro-1 (XV) et l'amino-1 benzo(c)cinnoline (XVI).

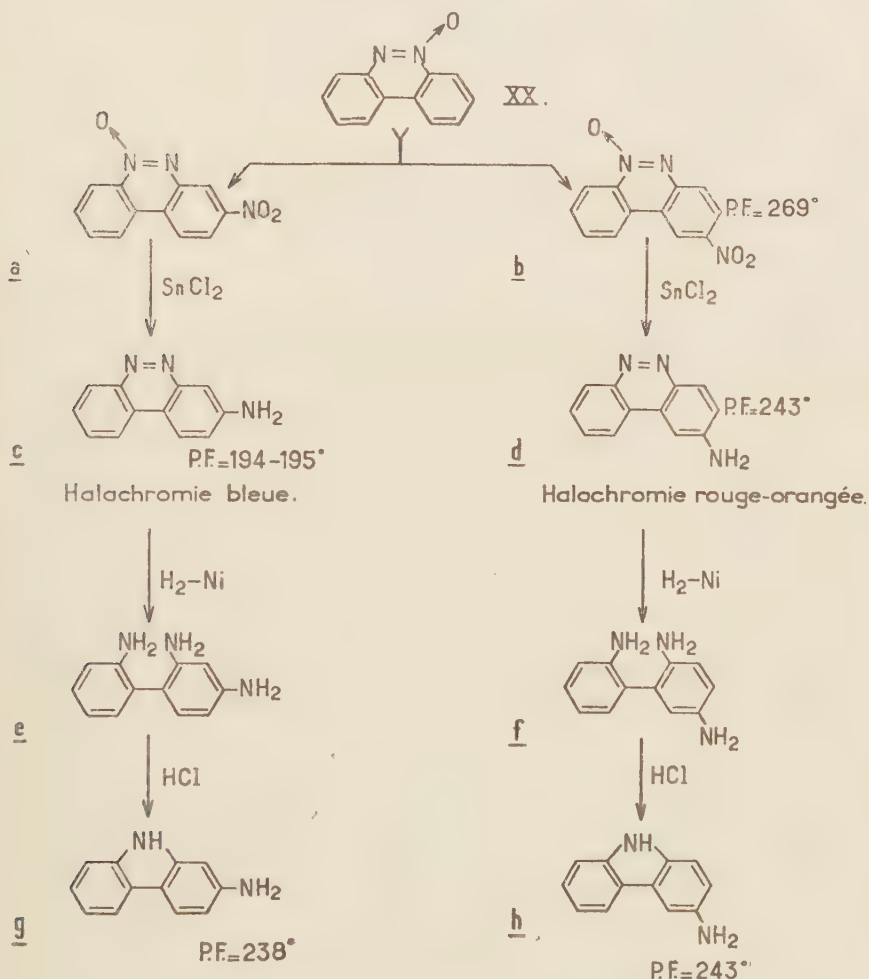


La synthèse de deux monoamino benzo(c)cinnolines isomères décrites par King et King (7), s'effectue par réduction des mononitro benzo(c)-cinnoline N-oxydes correspondants *a* et *b*. Ces nitro N-oxydes ont été préparés par nitration du benzo(c)cinnoline N-oxyde (XX) dans l'acide nitrique fumant à 80-90° pendant 3 heures. Comme il nous semblait peu probable que la nitration dans ces conditions relativement drastiques conduise à des dérivés simplement mononitrés, nous avons répété la nitration du benzo(c)cinnoline N-oxyde, en suivant exactement les indications de King et King. Nous avons ainsi isolé le composé nitré principal *b*, qui fondait après une cristallisation dans le nitrobenzène à 269° (les auteurs donnent 269°), mais dont le point de fusion pouvait être amené à 275-277° après trois recristallisations d'un mélange de pyridine et d'alcool. L'analyse de la teneur en azote (après séchage sous vide à 150°, jusqu'à poids constant) correspond à celle d'un dinitro benzo(c)cinnoline N,N'-dioxyde (Calculé pour un mononitro benzo(c)-cinnoline N-oxyde, N = 17,42 % ; calculé pour un dinitro benzo(c)cinnoline N,N'-dioxyde, N = 19,55 % ; trouvé, N = 19,20 %, 19,44 %).

Nous pensons utile à cette occasion de rappeler les preuves de structure données par King et King. La réduction de la liaison azoïque des deux dérivés aminés, *c* et *d*, préparés à partir des nitro N-oxydes *a* et *b* correspondants, suivie de cyclisation en aminocarbazoles *g* et *h* représentaient les preuves de constitution des dérivés nitrés *a* et *b*.

Les points de fusion des deux composés *g* et *h* étaient comparés à ceux des amino-3 et amino-2 carbazoles, décrits par Ullmann (13) et Blank (14), mais le mémoire de King et King ne fait pas ressortir si des points de fusion mélangés ont été effectivement pris avec des échantillons authentiques des composés de référence. D'autre part les auteurs citent dans leur travail un P. F. = 243° pour l'amino-3 carbazole, comme donné par Ullmann (13). Or dans la publication de cet auteur on trouve P. F. = 254°, déjà signalé par Calderbank et Lefèvre (8) dans un travail sur les moments dipolaires des benzo(c)cinnolines substituées. A la suite

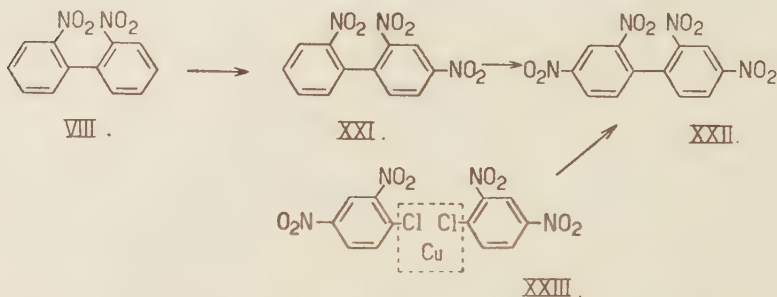
du désaccord entre les valeurs calculées et trouvées du moment dipolaire de la nitro benzo(c)cinnoline principale (P. F. = 269°), King et King ont retiré leurs conclusions concernant la position des groupes nitro dans ces benzo(c)cinnolines substituées, dans une note parue avec le mémoire de Calderbank et Lefèvre (8).



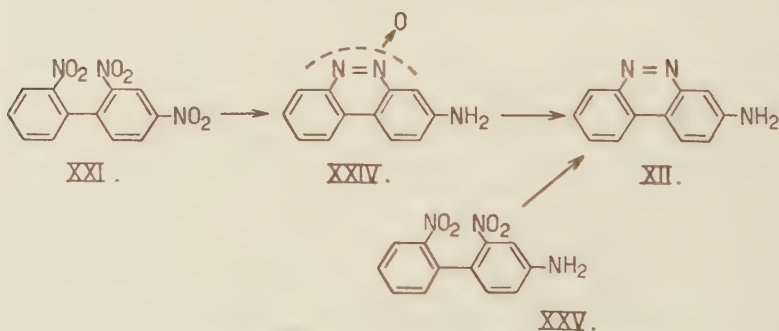
Une synthèse relativement sans équivoque de l'amino-3 benzo(c)cinnoline (XII) peut partir de dérivés du biphenyle, où des groupes nitro et amino sont déjà fixés en position 2,2' et 4. Ainsi nous avons obtenu l'amino-3 benzo(c)cinnoline par deux voies différentes :

A.) La première part du trinitro-2,2',4 biphenyle (XXI) dont la structure est bien établie (15). On obtient ce composé en effet par nitration

du dinitro-2,2' biphényle (VIII) et dans des conditions plus énergiques il donne le dérivé tétranitré en 2,2',4,4' (XXII), identique à un échantillon obtenu par une synthèse d'Ullmann à partir du dinitro-2,4 chlorobenzène (XXIII).

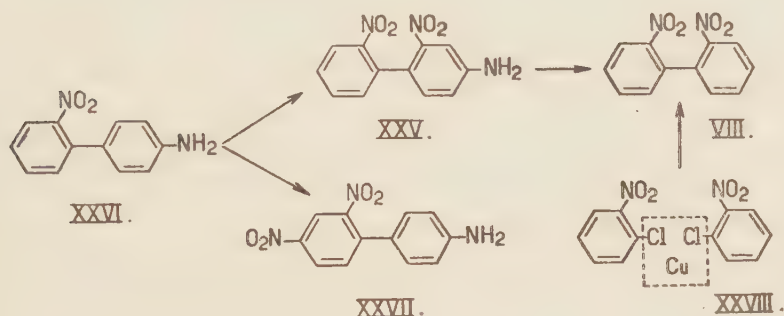


La réduction du trinitro-2,2',4 biphényle (XXI) par le polysulfure de sodium dans l'alcool a donné l'amino-3 benzo(c)cinnoline N-oxyde (XXIV). La réduction subséquente de ce dernier composé par l'amalgame de sodium dans l'éthanol ou par hydrogénation sur du nickel de Raney conduit à l'amino-3 benzo(c)cinnoline (XII). Nous avons également obtenu XII à partir de l'amino-3 benzo(c)cinnoline N-oxyde (XXIV), en réduisant ce dernier par de la poudre de zinc dans l'acide acétique, méthode utilisée pour la préparation de la benzo(c)cinnoline à partir de son N-oxyde (16). Comme dans le cas du dinitro-2,2' biphényle (VIII) les réducteurs acides ne permettent pas la fermeture du cycle, cette dernière méthode de réduction de XXIV en XII est donc une forte indication que le cycle médian y est déjà formé. Le traitement direct du trinitro biphényle (XXI) par l'amalgame de sodium n'a pas donné l'amino-3 benzo(c)cinnoline (XII).



B.) La deuxième méthode, donnant un très faible rendement (2 %), consiste à cycliser du dinitro-2,2' amino-4 biphényle (XXV) par l'amalgame de sodium. La structure de ce produit de départ est également bien établie, car il est préparé par nitration du nitro-2 amino-4' biphé-

nyle (XXVI) et sa déamination conduit au dinitro-2,2' biphényle, identique à un échantillon obtenu par la réaction d'Ullmann à partir du chloro-2 nitrobenzène (XXVIII).



L'identité des deux échantillons d'amino-3 benzo(c)cinnoline a été montrée par leur point de fusion mélangé. Le composé a un P. F. = 163-165° et donne une halochromie violette dans l'acide chlorhydrique alcoolique.

Nous avons également confirmé les résultats de Smith et Ruby (6) sur la nitration de la benzo(c)cinnoline à 0° avec un large excès de mélange sulfonitrique. Une des mononitro benzo(c)cinnolines obtenues, l'isomère « X », encore non-identifié, fondait à 230° (les auteurs donnent 230°), mais après deux recristallisations dans le nitrobenzène nous avons un P. F. = 238-240°. L'isomère aminé principal, l'amino-1 benzo(c)cinnoline a un P. F. = 167-169° (lit. (6) 167°) très proche de celui de notre amino-3 benzo(c)cinnoline, cependant les deux produits ne sont pas identiques, car le point de fusion mélangé montre une dépression de 30°.

La nitration du benzo(c)cinnoline N-oxyde (XX) dans l'acide sulfurique concentré à 70-80° avec la quantité théorique d'acide nitrique ou de nitrate d'éthyle a donné du nitro-X benzo(c)cinnoline N-oxyde, fondant à 208-210°. Ce composé est le dérivé N-oxyde, correspondant à la nitro-X benzo(c)cinnoline de Smith et Ruby, car la réduction des deux produits conduit à la même amino-X benzo(c)cinnoline. Le point de fusion mélangé des deux produits de réduction ne montre pas dépression. Après deux cristallisations dans un mélange de benzène et de ligroïne, et quatre recristallisations dans l'alcool nous avons pu améliorer le point de fusion de P. F. = 197-199° à P. F. = 206-207° (celui de Smith et Ruby : P. F. = 198-200°). L'amino benzo(c)cinnoline c (P. F. = 194-195°) décrite par King et King correspond probablement à l'amino-X benzo(c)cinnoline.

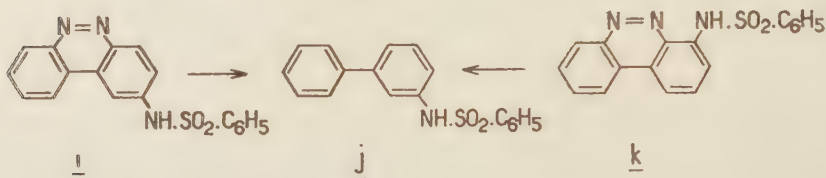
Nous avons également obtenu le quatrième isomère mononitré de la benzo(c)cinnoline, par nitration de cette dernière (IX) dans l'acide sulfurique concentré à 80-90° avec la quantité théorique d'acide nitrique. Cet isomère, la nitro-Y benzo(c)cinnoline fond à 141-142°. La réduction par le chlorure stanneux a donné l'amino-Y benzo(c)cinnoline fondant

à 144-145°. Le mélange de ce dernier composé avec 25-30 % de l'isomère « X » fond à 139-140°.

La benzo(c)cinnoline ne pouvait être nitrée par un excès d'acide nitreux, ni dans un mélange d'acide nitrique et d'acide acétique. La présence d'un acide minéral concentré comme déshydratant est donc apparemment nécessaire.

Les amino-X et amino-Y benzo(c)cinnolines correspondent aux isomères 2 (ou 4) et 4 (ou 2).

La méthode de Smith et Ruby ne pouvait être appliquée à l'identification des isomères X et Y, car les deux composés *i* et *k* donneraient, après ouverture de la liaison azoïque et déamination, le même benzène-sulfonamido-3 biphenyle (*j*).



En vue de déterminer lequel des deux isomères était l'amino-2 benzo(c)cinnoline, nous avons essayé de préparer ce composé à partir du dinitro-2,2' amino-5 biphenyle, mentionné au début de ce chapitre. Contrairement à nos attentes, ce composé ne donne pas de dérivé de la benzo(c)cinnoline lorsqu'on le réduit par l'amalgame de sodium, le sulfure de sodium ou par hydrogénation catalytique, sous sa forme de base libre ou acétylée. Pourtant la structure de ce composé paraît bien établie car nous avons obtenu par déamination un rendement élevé en dinitro-2,2' biphenyle (VIII), dont le point de fusion ne varie pas en mélangeant avec un échantillon authentique. Aucun des produits obtenus dans ces réductions n'a montré l'halochromie bleue ou violette typique de toutes les amino benzo(c)cinnolines obtenues jusqu'à présent. Le dérivé monoacétylé du produit de la réduction, fond à 221-223° et donne dans l'alcool une forte fluorescence verte, qui disparaît avec une goutte d'acide fort.

Enfin une troisième voie pour identifier les isomères amino-X et amino-Y benzo(c)cinnoline aurait été soit : a.) la cyclisation du p.-aminoazobenzène par le chlorure d'aluminium par la méthode donnée dans un brevet de l'I. G. Farbenindustrie (9) en amino-2 benzo(c)cinnoline et la comparaison du composé obtenu avec les deux isomères, soit b.) la cyclisation par la même méthode du p.-diméthylaminoazobenzène en diméthylamino-2 benzo(c)cinnoline et la comparaison de ce composé avec les isomères « X » et « Y » après diméthylation du groupe aminé. Malheureusement ces deux méthodes s'avéraient également infructueuses, car par suite de la présence d'un groupe donneur d'électron en position para de la liaison azoïque, cette réaction de cyclisation prend une autre direction. Nous y reviendrons en détail dans la deuxième partie.

Il est intéressant de signaler que les amino-1, amino-3 et diamino-3,8 benzo(c)cinnolines donnent une halochromie violette, tandis que les isomères aminés en 2 ou 4 (respectivement p.- et o.- par rapport à la liaison azoïque) sont bleu-foncé dans un mélange d'alcool et d'acide chlorhydrique. Le déplacement de la longueur d'onde d'absorption de ces deux derniers isomères peut être attribué à l'effet bathochrome dû au couplage avec la liaison azoïque.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Benzo (c) cinnoline (IX)

Diverses méthodes ont été employées pour obtenir ce composé :

1. — Réduction en un stade du dinitro-2,2' biphényle par l'amalgame de sodium à 3 % en solution méthanolique vers 30° d'après Täuber (17). Rendement : 40-45 %.

2. — Réduction du dinitro-2,2' biphényle en deux stades : a.) réduction en benzo(c)cinnoline N-oxyde par une solution alcoolique alcaline de sulfure de sodium au reflux, d'après Ullmann et Dieterle (18), modifiée par King et King (7) ; b.) réduction du N-oxyde ainsi obtenu en benzo(c)cinnoline par de la poudre de zinc dans l'acide acétique à 40-50° d'après Badger, Seidler et Thomson (16). Rendement final : 50 %.

3. — Cyclisation déshydrogénante de l'azobenzène dans un mélange eutectique fondu de chlorure d'aluminium et de sels alcalins, suivant le principe donné dans un brevet du I. G. Farbenindustrie (9). Nous avons suivi le mode opératoire suivant :

Dans un ballon à trois cols muni d'un agitateur à palettes en métal et d'un tube d'évacuation des gaz se terminant dans un tube au chlorure de calcium, on introduit lentement, à 90°, 20 gr. d'azobenzène cristallisé sec dans un mélange eutectique fondu de 90 gr. de chlorure d'aluminium anhydre, 5 gr. de chlorure de sodium et de 5 gr. de chlorure de potassium.

Pendant l'addition la température peut monter jusqu'à 100-120°. On laisse la température revenir à 90° et continue d'agiter et chauffer encore pendant 7 heures, en ajoutant lentement 5 gr. de MnO_2 . La masse est coulée avec précaution dans de la glace et on fait bouillir après décomposition. La solution est filtrée après refroidissement et la masse noire cristalline poudreuse obtenue est extraite avec deux fois 500 cc. d'acide chlorhydrique à 12 %. Les extraits sont neutralisés avec un excès de soude à 20 % et le précipité jaune-gris formé est filtré après un repos d'une demie heure. Poids sec : 7 gr. (35,5 %). En recristallisant deux fois dans un mélange de benzène et de ligroïne (grandes aiguilles plates), P. F. = 154,5-155,5°. Pas de dépression du point de fusion en mélangeant avec les autres préparations de benzo(c)cinnoline.

4. — Nous avons également obtenu de la benzo(c)cinnoline en traitant

vers 200° à sec du dichloro-2,2' azobenzène avec un mélange de poudre de zinc et de poudre de cuivre activée à l'iode.

1,5 gr. de dichloro-2,2' azobenzène obtenu par réduction par l'amalgame de sodium à 3 % de l'o.-chloronitrobenzène sont fondus dans un tube d'essai à large col et additionnés vers 150° de 1,5 gr. d'un mélange égal de poudre de zinc et de poudre de cuivre activée. Le mélange est porté vers 200° pendant une demie heure en triturant occasionnellement avec une baguette en verre. La masse refroidie est extraite au reflux par du benzène et la solution est filtrée sur de la terre d'infusoire. La benzo(c)cinnoline est extraite du solvant par de l'acide chlorhydrique 7 N., on complète la solution acide avec 80 % de son volume d'éthanol distillé et amène le niveau à volume connu. Le spectre est comparé dans le même mélange d'acide et d'alcool à celui d'un échantillon de benzo(c)cinnoline obtenue par l'amalgame de sodium. Enfin la concentration est estimée à l'aide d'une courbe étalon, à 251 m μ (sommet correspondant à la contribution de la structure biphenylique). On trouve approximativement 4 mgr. de benzo(c)cinnoline formée.

Nous avons trouvé la méthode 2. comme plus appropriée pour la préparation de grandes quantités de benzo(c)cinnoline, servant comme matière première dans des synthèses ultérieures.

Le picrate de la benzo(c)cinnoline a été obtenu en mélangeant des solutions alcooliques concentrées chaudes d'acides picriques et de benzo(c)cinnoline. On cristallise dans l'alcool (grandes plaques irrégulières jaune-grisâtre) P. F. = 189-191°.

L'iodométhylate a été obtenu en chauffant au reflux de la benzo(c)cinnoline dans un mélange de volumes égaux de méthanol et d'iodure de méthyle. On évapore à sec sous vide (aiguilles). En recristallisant, le produit se décompose partiellement. Il commence à se décomposer vers 120°. Décomposition instantanée vers 155-160°.

Amino-3 benzo (c) cinnoline (XII)

1. — A partir du trinitro-2,2',4 biphenyle

a.) *Trinitro-2,2'-4 biphenyle (XXI).*

Dans un ballon à trois cols, muni d'un réfrigérant, on ajoute graduellement, en maintenant la température à 75-80°, 10 gr. de dinitro-2,2' biphenyle (0,041 mol.) à 100 cc. d'acide nitrique fumant ($d = 1,5$). Après addition, on maintient cette température encore pendant une demie heure et on verse le mélange réactionnel sur de la glace. On recueille 8,2 gr. (69 %) de trinitro-2,2',4 biphenyle. Après deux cristallisations dans l'alcool isoamylique (prismes jaune pâle groupés en étoiles), P. F. = 149-150° (lit. (15) 150-151°).

b.) *Amino-3 benzo(c)cinnoline N-oxyde (XXIV).*

On ajoute à une suspension bouillante dans l'alcool de 2gr. (0,00695 mol.) de trinitro-2,2',4 biphenyle, goutte à goutte, une solution de 0,84 gr.

de soufre en fleur et de 8 gr. de $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ dans 12 cc. d'eau. Après addition on continue à chauffer la solution au reflux, pendant 10 minutes, puis on verse dans 450 cc. d'eau. Le précipité gris amorphe qui se forme immédiatement est filtré après un repos d'une heure et demie. Il se dépose dans le filtrat, après une nuit à la température ambiante, 0,35 gr. (24 %) d'amino-3 benzo(c)cinnoline N-oxyde sous forme d'aiguilles courtes, épaisses orange-foncé. Le produit cristallise dans le nitrobenzène en cubes et dans l'acide acétique en plaquettes épaisses. P. F. = 238-239°. Le produit est soluble dans le nitrobenzène et l'acide acétique, moins soluble dans l'éthanol, insoluble dans l'éther et la ligroïne. Le chlorhydrate, obtenu en faisant barboter de l'acide chlorhydrique gazeux sec dans une solution acétique, fond à 205-207° après recristallisation dans ce même solvant (minuscules aiguilles incolores).

<i>Analyse :</i>	Calculé : C = 68,23 %	H = 4,26 %	N = 19,90 %
	Trouvé : C = 67,67 %	H = 4,24 %	N = 20,10 %

La purification répétée du produit, par extraction au reflux par du sulfure de carbone, suivie de recristallisation, n'a pas permis d'augmenter le pourcentage trouvé pour le carbone.

c.) Amino-3 benzo(c)cinnoline (XII).

320 mg. d'amino-3 benzo(c)cinnoline N-oxyde (0,00153 mol.) sont réduits avec 3-4 gr. d'amalgame de sodium (0,0052 mol.) à 3 %, fraîchement préparé, en refluxant pendant quelques minutes dans l'éthanol. La solution alcoolique est décantée, additionnée d'un volume égal d'eau, puis l'alcool est évaporé sous vide. En refroidissant 200 mg. (68 %) d'amino-3 benzo(c)cinnoline se séparent sous forme d'aiguilles jaune orangé. En cristallisant dans le méthanol aqueux (aiguilles fines longues) ou dans le benzène (aiguilles courtes épaisses), le produit fond à 163-165°. Très soluble dans l'alcool et l'acétone, moins soluble dans l'eau et le benzène, insoluble dans la ligroïne 60-80°. Halochromie violette dans un mélange d'alcool et d'acide chlorhydrique.

<i>Analyse :</i>	Calculé : C = 73,83 %	H = 4,64 %	N = 21,53 %
	Trouvé : C = 73,70 %	H = 4,64 %	N = 21,64 %

Réduction du N-oxyde par de la poudre de zinc dans l'acide acétique.

100 mg. d'amino-3 benzo(c)cinnoline N-oxyde sont dissous dans 5 cc. d'acide acétique, agités et chauffés doucement avec 100 mg. de poudre de zinc, pendant quelques minutes. On filtre, refroidit et neutralise avec un excès d'ammoniaque glacé. Le précipité résineux est cristallisé dans un mélange de 20 % méthanol et 80 % eau. P. F. = 162,5-164°. Pas de dépression en mélangeant avec le produit obtenu par l'amalgame.

Le N-oxyde a été également réduit par hydrogénation catalytique dans l'acétate d'éthyle en présence de nickel de Raney, suivant un mode opératoire semblable à celui de la nitro-1 benzo(c)cinnoline (6). Les quantités respectives étaient réduites à la moitié, durée 2 heures.

2. — A partir du dinitro-2,2' amino-4 biphényle

a.) Nitro-2 amino-4' biphényle (XXVI).

Pour la nitration du biphényle et la séparation des deux isomères formés (4,4' et 2,4') nous avons suivi le mode opératoire de Gull et Turner (15). Le dinitro-2,4' biphényle était réduit en nitro-2 amino-4' biphényle par portions de 2 gr. par le polysulfure de sodium, d'après Guglielmelli et Franco (19). Le produit cristallise dans l'alcool en gros blocs oranges. P. F. = 86-87° (lit. (19) 87°).

b.) Amino-4' dinitro-2,2' biphényle (XXV).

8 gr. (0,0374 mol.) d' amino-4' nitro-2 biphényle sont dissous dans 100 cc. d'acide sulfurique et refroidis à —2 - -5°. En agitant et maintenant cette température, on introduit goutte à goutte 3,2 cc. (0,039 mol.) de nitrate d'éthyle. Après addition on continue à agiter, sans refroidir, encore pendant 10 minutes, puis on verse la solution sur de la glace. Le précipité jaune pâle est filtré, lavé abondamment à l'eau, au carbonate de sodium, puis de nouveau à l'eau. On recueille 6,7 gr. (69 %) de mélange des deux isomères.

La séparation des deux isomères a été effectuée comme suit : Une colonne de 6 cm. diamètre et 20 cm. hauteur est préparée en alumine activée « Merck ». 2 gr. de produit brut sont introduit dans la colonne en solution dans 150 cc. de benzène. La séparation commence avec un mélange de 300 cc. de benzène et de 800 cc. de cyclohexane, puis on augmente la proportion du benzène dans le mélange. La bande supérieure (jaune-or) est le dinitro-2,2' amino-4 biphényle (XXV), la bande inférieure (orange foncé) est le dinitro-2,4 amino-4' biphényle (XXVII). On obtient 1,1 gr. (55 %) du premier isomère (blocs prismatiques jaune-or). P. F. = 138-139° (lit. (20) 138-139°) et 0,5 gr. (25 %) du deuxième isomère (plaques orangées, macroscopiquement rouge-bordeaux), P. F. = 137-139° (lit. (20) 138-139°). Le mélange des deux isomères fond à 103-106°.

c.) Amino-3 benzo(c)cinnoline (XII).

1 gr. (0,00386 mol.) de dinitro-2,2' amino-4 biphényle, en solution dans 70 cc. de méthanol, sont traités pendant 10 minutes à 30° avec 70 gr. (0,0915 mol.) d'amalgame de sodium à 3 %. La solution est décantée, diluée avec de l'eau et le méthanol évaporé sous vide. On obtient en laissant cristalliser au frigidaire 0,6 gr. de produit brut. Ce produit contient une large proportion d'un composé non identifié, qui cristallise dans l'éthanol sous forme de plaquettes brillantes jaune pâle, fondant à 122-124°. Nous avons obtenu, en fractionnant le produit brut dans du benzène (le produit inconnu cristallise plus lentement) 20 mg. d' amino-3 benzo(c)cinnoline fondant à 162-164°. Pas de dépression en mélangeant avec la préparation 1. Le mélange des amino-1 et amino-3 benzo(c)cinnolines fond à 134-137°.

Nitro-X benzo (c) cinnoline N-oxyde

8 gr. (0,041 mol.) de benzo(c)cinnoline N-oxyde, dissous dans 80 cc. d'acide sulfurique concentré, sont nitrés en ajoutant goutte à goutte un mélange de 2,6 gr. (0,042 mol.) d'acide nitrique ($d = 1,42$) et de 30 cc. d'acide sulfurique concentré. Après l'addition, on continue à agiter encore pendant deux heures et en chauffant à 70-80°. Après refroidissement, on décompose sur de la glace et l'on recueille 7,8 gr. (79 %) de nitro-X benzo(c)cinnoline N-oxyde brut. En recristallisant une fois dans un mélange de nitrobenzène et d'éthanol et trois fois dans un mélange de pyridine et d'éthanol, P. F. = 208-210°. (Petites aiguilles jaune pâle).

La nitration par le nitrate d'éthyle, effectuée dans des conditions semblables, donne un produit brut un peu plus pur.

Analyse : Calculé : N = 17,42 % Trouvé : N = 17,20 %

Amino-X benzo (c) cinnoline

A une suspension de 0,63 gr. (0,00261 mol.) de nitro-X benzo(c)cinnoline N-oxyde dans 5 cc. d'acide chlorhydrique concentré on ajoute, goutte à goutte, en agitant, 2,4 gr. (0,0106 mol.) de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dissous dans 10 cc. d'acide chlorhydrique concentré. La suspension de N-oxyde passe lentement en solution, puis vers la fin de l'addition un précipité cristallin incolore se forme. On chauffe le mélange réactionnel pendant une demi-heure à 50-60°, en agitant occasionnellement. On filtre sur verre fritté et lave le précipité avec quelques cc. d'acide chlorhydrique concentré. On obtient la base libre en le traitant avec de la soude à 10 % froide et recueille 0,23 gr. (45 %) de produit. Après deux recristallisations dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole (plaquettes épaisses orangées), le composé fond à 197-199°. Pas de dépression du point de fusion en mélangeant avec l'amino-X benzo(c)cinnoline (198-200°) obtenue d'après Smith et Ruby (6). Cependant après quatre recristallisations dans l'éthanol, on a un P. F. = 206-207°.

Nitro-Y benzo (c) cinnoline

8 gr. (0,047 mol.) de benzo(c)cinnoline sont dissous dans 100 cc. d'acide sulfurique concentré et l'on nitre en ajoutant goutte à goutte un mélange de 3 cc. (0,049 mol.) d'acide nitrique ($d = 1,42$) et de 20 cc. d'acide sulfurique concentré. Après addition on continue d'agiter pendant encore 2 heures, en chauffant à 80-90°. Après refroidissement on décompose sur de la glace et l'on recueille 7 gr. (70 %) de produit brut. On cristallise dans l'éthanol (longues aiguilles jaune pâle). P. F. = 141-142°. Le composé est soluble dans l'acétone, l'acide acétique, l'acide chlorhydrique concentré, moins soluble dans l'éther, le benzène, l'éthanol et insoluble dans l'éther de pétrole.

<i>Analyse :</i>	Calculé : C = 63,99 %	H = 3,13 %	N = 18,66 %
	Trouvé : C = 63,83 %	H = 3,09 %	N = 18,77 %

Amino-Y benzo (c) cinnoline

0,42 gr. de dérivé nitro, de la préparation précédente, sont réduits avec 1,15 gr. de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, en utilisant le mode opératoire décrit pour l'isomère nitro-X benzo(c)cinnoline. On obtient 0,17 gr. (46 %) de produit fondant après trois recristallisations dans l'alcool 50 % (aiguilles oranges) à 144-145°. Le point de fusion d'un mélange contenant 25-30 % de l'isomère amino-X, est 139-140°. Le composé est soluble dans l'alcool, l'acétone, l'acide acétique, les acides minéraux dilués, insoluble dans la ligroïne.

<i>Analyse :</i>	Calculé : C = 73,83 %	H = 4,64 %	N = 21,53 %
	Trouvé : C = 73,90 %	H = 4,60 %	N = 21,53 %

Dinitro-2,2' amino-5 biphenyle

Le dinitro-2,3' biphenyle a été préparé par nitration de la diphtalyl-N,N' benzidine, suivie d'hydrolyse et déamination selon des méthodes décrites dans la littérature (21). Le produit final, cristallisé dans du cyclohexane (aiguilles incolores branchées, groupées en touffes) avait un P. F. = 108-110° (lit. 110°).

Le dinitro-2,2' amino-5 biphenyle était ensuite préparé selon Case (22) par réduction partielle du composé précédent en nitro-2 amino-3' biphenyle, suivie de nitration sous forme acétylée, puis hydrolyse. Le produit final fondait à 129-130° (lit. (22) 130-131°) après deux cristallisations d'un mélange de benzène et de ligroïne (aiguilles jaunes). Pour la réduction partielle, le rendement obtenu par Case a pu être doublé en utilisant le polysulfure de sodium comme réducteur. Voici le mode opératoire suivi : 2 gr. (0,0073 mol.) de dinitro-2,3' biphenyle en suspension dans 120 cc. d'alcool aqueux à 50 %, sont traités, goutte à goutte au reflux, avec une solution de 0,84 gr. de soufre en fleur, 8 gr. de sulfure de sodium (8 H O) dans 12 cc. d'eau. Après addition (5 minutes), on continue le reflux pendant encore 10 minutes ou jusqu'à dissolution complète du dinitribiphenyle. On verse le mélange dans l'eau et après un repos d'une nuit, on recueille 0,9 gr. (51 %) de base cristallisée. Le rendement diminue quand on augmente les quantités mises en jeu ou la durée du reflux.

En cristallisant dans l'alcool aqueux (plaquettes jaune pâle allongées) le produit fond à 81-82° (lit. (22) 82-83°).

Déamination du dinitro-2'2, amino-5 biphenyle

Un hydrolysats sulfurique de 1,5 gr. d'acétylamino-5 dinitro-2,2' biphenyle est refroidi et diazoté à 0° avec 0,55 gr. de nitrite de sodium

en solution dans 5 cc. d'eau. Après un repos de 15 minutes, on ajoute à la solution 1 l. d'alcool absolu et on chauffe au reflux pendant 40 minutes. La solution est versée dans 4 l. d'eau et on filtre après une journée de repos. On recueille 0,7 gr. de produit (57 %). Après deux cristallisations dans l'alcool le produit fond à 122-123°. Pas de dépression du point de fusion en mélangeant notre échantillon avec du dinitro-2,2' biphényle obtenu par la synthèse d'Ullmann.

Essai de cyclisation du dinitro-2'2, amino-5 biphényle

1 gr. de base N-acétylée est chauffé au reflux dans 25 cc. d'alcool et on ajoute lentement une solution de 6,3 gr. de sulfure de sodium et de 1,25 gr. de soude dans 12 cc. d'eau. On continue le reflux pendant deux heures, puis on verse la solution dans l'eau. On laisse reposer pendant une nuit avant de filtrer. Le précipité jaunâtre, cristallisé deux fois dans l'alcool aqueux (longues aiguilles soyeuses jaune or) fond à 221-223°. La solution alcoolique de cette substance non identifiée monte une forte fluorescence verte. On n'observe pas d'halochromie, mais la fluorescence verte disparaît quand on ajoute une goutte d'acide minéral.

Le point de fusion ne varie pas en traitant le produit avec l'amalgame de sodium 3 % dans du méthanol.

Nous avons aussi essayé de réduire la base non-acétylée par l'amalgame de sodium à 3 % dans le méthanol. Le produit obtenu, fortement jaune dans l'alcool, ne donne également pas d'halochromie avec les acides minéraux.

Dinitro-2,2' diméthylamino-5 biphényle

Le dinitro-2,2' amino-5 biphényle a été méthylé par l'iodure de méthyle, en tube scellé. Comme d'une manière semblable à la p.-nitraniline ce composé n'a pas tendance à former d'iodométhylate, nous avons utilisé un large excès d'iodure de méthyle, servant ainsi comme solvant en mélange avec de l'alcool méthylique.

3,8 gr. (0,015 mol.) de dinitro-2,2' amino-5 biphényle, 1,2 gr. (0,03 mol.) de soude pulvérisée, 4,3 cc. (9,8 gr. = 0,069 mol.) d'iodure de méthyle et 11 cc. d'alcool méthylique sont chauffés, en tube scellé, à 95-100° pendant 8 1/2-9 heures. Le produit brut est lavé abondamment à l'eau et séché : 4,10 gr. (rendement presque quantitatif). Parfois, le produit brut ne cristallise pas spontanément, on amorce, alors en grattant avec quelques gouttes de cyclohexane. Après trois recristallisations dans un mélange de benzène et de cyclohexane (plaquettes rhombiques épaisses jaune or) le produit fond à 138-140° (fusion instantanée sur bloc Maquenne). Fusion d'un cristal unique (du cyclohexane) sur bloc électrique sous microscope : les angles commencent à s'estomper vers 140-141°, fusion nette à 143-144°.

Analyse : Calculé : N = 14,63 % Trouvé : N = 14,56 %.

DEUXIÈME PARTIE

Spectres des amino benzo (c) cinnolines. Limite d'application de la réaction de cyclisation de l'azobenzène et de ses dérivés

Les spectres dans le visible et dans l'ultraviolet des quatre monoamino benzo(c)cinnolines, de la diamino-3,8 benzo(c)cinnoline, de la benzo(c)cinnoline et du p.-amino biphényle ont été pris, soit dans un mélange 4:5 d'alcool et d'acide chlorhydrique 7 N, soit dans l'alcool et également dans le mélange alcool-acide (voir tableaux des spectres). Ce mélange a été utilisé comme solvant pour les spectres dans l'acide du p.-diméthylaminoazobenzène et certains de ses dérivés (23).

Les différences entre les spectres dans l'alcool et dans l'alcool-acide d'un même composé laisse supposer que la présence d'un acide fort exerce une influence importante sur la participation des formules limites dans les amino benzo(c)cinnolines. Par exemple, tandis que dans le spectre de la benzo(c)cinnoline le sommet à 251 m μ du biphényle est encore prépondérant aussi bien dans l'alcool que dans l'alcool-acide, ce sommet est absent dans les spectres pris dans l'alcool des amino-1, amino-3 et diamino-3,8 benzo(c)cinnolines, mais apparaît chez tous les dérivés aminés dans l'alcool-acide. On observe des changements semblables dans les spectres du p.-amino biphényle, où nous avons trouvé un sommet à 276 m μ dans l'alcool, déplacé à 251 m μ (bande du biphényle) dans l'alcool-acide.

La bande caractéristique vers 360 m μ de la benzo(c)cinnoline dans l'alcool-acide, est également présente dans les spectres, dans ce même solvant, de tous les dérivés aminés.

Une observation intéressante est la similitude des spectres de l'amino-3 et de la diamino-3,8 benzo(c)cinnoline, aussi bien dans l'alcool, que dans l'alcool-acide. En effet, les bandes dans l'ultraviolet se situent sensiblement dans les mêmes régions du spectre. Ainsi, par exemple, on trouve dans l'alcool, respectivement pour l'amino-3 et la diamino-3,8 benzo(c)cinnoline : 438 et 485 m μ , 314 et 314 m μ , 274 et 278 m μ (bande du p.-amino biphényle dans ce même solvant), 247 et 236 m μ . Dans l'alcool-acide, on observe les mêmes ressemblances dans les positions des bandes.

La comparaison des spectres des amino-X et amino-Y benzo(c)cinnolines et de celui du p.-aminoazobenzène n'a pas permis de tirer des conclusions sur l'identité de ces deux isomères.

Les spectres des benzo(c)cinnolines nous ont amené à découvrir une exception importante à la réaction de cyclisation déshydrogénante, dans un mélange eutectique fondu de chlorure d'aluminium et de chlorures alcalins, des composés azoïques en benzo(c)cinnolines, et qui est l'objet du brevet de l'I. G. Farbenindustrie (9). Les auteurs de ce brevet ont signalé qu'ils avaient obtenu par cette méthode de la benzo(c)cinnoline, de la diméthyl-3,8 benzo(c)cinnoline et de la bis-diméthylamino-3,8 benzo(c)cinnoline à partir des composés azoïques correspondants. Les auteurs ont conclu que le procédé était d'une application générale pour la cyclisation des dérivés de l'azobenzène. Nous avons donné, dans le chapitre précédent, le mode opératoire que nous avons effectivement utilisé pour la préparation courante de la benzo(c)cinnoline.

Nous avons signalé dans ce même chapitre, qu'une des méthodes d'identification des amino-X et amino-Y benzo(c)cinnolines aurait été la comparaison de ces composés, ou de leurs dérivés N,N-diméthylés, avec les produits identiques qu'on pouvait obtenir par la cyclisation déshydrogénante du p.-aminoazobenzène ou du p.-diméthylaminoazobenzène.

Le p.-diméthylaminoazobenzène était relativement facilement déshydrogéné par le chlorure d'aluminium et nous avons obtenu un produit que nous avons d'abord considéré comme étant la diméthylamino-2 benzo(c)cinnoline (XXIX). Bien que son point de fusion élevé (369-371° avec décomposition) et sa faible solubilité dans les solvants usuels et plus particulièrement dans les acides minéraux dilués étaient surprenants par rapport aux autres amino benzo(c)cinnolines étudiées, des cas sont connus où la méthylation de composés aromatiques aminés augmente considérablement le point de fusion, accompagné d'une diminution également importante de la solubilité (24). Les résultats de l'analyse C, H, N étaient à l'intérieur des limites admissibles par rapport aux chiffres calculés pour la diméthylamino-2 benzo(c)cinnoline. De plus, le produit donnait l'halochromie bleu-violet typique de toutes les amino benzo(c)cinnolines.

Le p.-diéthylaminoazobenzène pouvait être également déshydrogéné dans ces conditions. Cependant, en traitant du p.-aminoazobenzène de la même manière, la déshydrogénation n'a pas lieu, et 70 % du produit original pouvait être récupéré inchangé. Les dérivés fluoro-2 et chloro-2 du p.-diméthylaminoazobenzène pouvaient être déshydrogénés déjà dans des conditions beaucoup moins rigoureuses (70-80° en 1 heure).

Par suite de l'insolubilité dans l'alcool du produit de déshydrogénation du p.-diméthylaminoazobenzène, nous avons pris son spectre dans le mélange 4:5 d'alcool et d'acide chlorhydrique 7 N, et également celui du colorant azoïque de départ. A notre grande surprise, le spectre du produit de déshydrogénation montre une ressemblance générale avec celui du colorant de départ, avec un léger déplacement, d'à peu près 60 m μ vers les grandes longueurs d'onde.

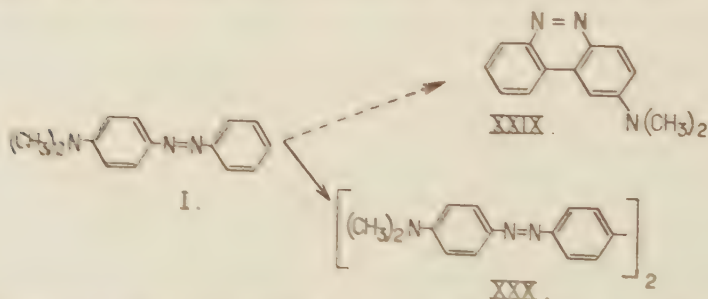
Si certaines considérations, telles que : a.) la suppression en solution acide, des formules limites mettant en jeu la liaison biphénylique, par suite d'un groupe donneur d'électrons en para par rapport à la liaison

N=N-, b.) et la deformation des angles de valence des deux atomes, permettaient d'expliquer la ressemblance des spectres et le déplacement vers les grandes longueurs d'onde, ces mêmes explications ne pouvaient être valables pour le spectre de la base libre. Or, le spectre pris dans l'alcool du produit de deshydrogenation plus soluble du p.-diéthylaminoazobenzène présente également l'allure générale de ceux du p.-diéthyl et du p.-diméthylaminoazobenzène, dans ce même solvant.

La conservation du système résonnant des colorants azoïques, dans les produits deshydrogenés était uniquement explicable, en admettant, que la réaction ne mettait pas en jeu les positions 2,2' comme nous l'avions pensé d'abord, et que les produits obtenus n'étaient donc pas des dérivés de la benzo(c)cinnoline. Une autre position réactive dans ces composés azoïques est la position 4', précisément par suite de la présence d'un groupe donneur d'électrons en para par rapport à la liaison -N=N-. La deshydrogenation en 4' devrait ainsi donner une dimérisation, par soudure en p' de deux molécules de p.-diméthylaminoazobenzène.

Cette hypothèse était encore renforcée par : 1.) la cyclisation en benzo(c)cinnoline de l'azobenzène, ne portant pas de substituants, et 2.) la cyclisation aisée en dérivé de la benzo(c)cinnoline de la m.-m'-bis diméthylaminoazobenzène, mentionnée dans le brevet de l'I. G. Farbenindustrie (9). Dans ce dernier composé, les deux groupes donneurs d'électrons ne peuvent pas entrer en résonance avec la liaison -N=N- et ainsi les positions 4 et 4' ne sont pas activées. Dans ce cas, ce sont précisément les positions 2,2' qui sont favorisées, ce qui est démontré en effet par la rapidité de la réaction et le rendement relativement élevé.

Finalement pour vérifier cette hypothèse le dimère du p.-diméthylaminoazobenzène qui n'est donc autre que le p.-p'-bis-diméthylamino-phenyl bisazo-biphenyle (XXX), a été également préparé par diazotation de la benzidine et copulation avec de la diméthylaniline. La comparaison de cet échantillon, avec celui obtenu par deshydrogénation, a été faite par les spectres dans l'alcool-acide et les points de fusion.



Nous avons également vérifié la synthèse (9) de la bis-diméthylamino-3,8 benzo(c)cinnoline par cyclisation du m.-m'-bis-diméthylaminoazobenzène.

La réaction de cyclisation des dérivés de l'azobenzène en benzo(c)cin-

nolins n'est donc apparemment apparue que dans les cas où il n'y a pas de groupes donneur d'électrons capable d'entrer en résonance avec la liaison $-N=N-$.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Spectres

Nous avons utilisé des produits cinq fois cristallisés. Les spectres ont été pris dans l'alcool 95% deux fois dilués et dans un mélange 4:5 d'alcool et d'acide chlorhydrique 7 N. Les rayonnements utilisés étaient de 2×10^{-3} molaire. Les concentrations étaient choisies de façon que les absorbats maxima ne dépassent pas 1,00 de densité optique. Ces solutions étaient obtenues par dilution de solutions mères de concentrations 1×10^{-3} M, à l'exception du dimère du p-diéthylaminooxobenzène, où nous avons utilisé une seule solution de 4 mg. par litre. Toutes ces solutions étaient préparées extemporanément, moins de 2 heures avant l'emploi.

Les spectres ont été pris avec un spectrophotomètre enregistreur Beckman DK, en utilisant deux cuvettes identiques, de 10 mm. d'épaisseur, en quartz. L'échelle des longueurs d'onde de l'appareil était en bon accord avec l'absorption du chromate de potassium prise dans une solution de potasse 0,05 M, selon Hoggins, Zerhelle et Brown (25). Les valeurs de densité optique ont été recalculées en coefficients d'extinction moléculaire à l'aide de l'équation : $\epsilon = \frac{A}{bc}$, où « A » est la densité optique, « b » l'épaisseur de la couche de la solution en cm. (dans notre cas 1) et « c » la concentration en mol. par litre.

Diamino-3,8 benzo (c) cinnoline

Ce produit a été obtenu par cyclisation de la dialdéhyde 2,2' benzidine par l'amalgame de sodium à 3%, dans le méthanol, d'après le procédé de Tauber (26). On obtenait cependant un produit plus pur en cristallisant dans l'o-dichlorobenzène (gris blanc prismatique allongé, car après trois recristallisations dans ce solvant le P. F. = 276-277° (avec décomp.), tandis que Tauber donne 267° de l'alcool. Chromisme bleu-violet dans les acides minéraux dilués.

Tétraméthylldiamino-3,8 benzo (c) cinnoline

Ce composé était préparé par cyclisation du m-m-tétraméthylldiaminobenzène, ce dernier étant obtenu par réduction par de la poudre de zinc et de la soude de la m-m-tétraméthylaniline (27).

Le mode opératoire était, à quelques détails près, identique à celui

suivi pour la dimérisation du *p*-diméthylaminoazobenzène. Le produit fondait, après deux cristallisations dans l'alcool (feuillet rouge orangé) à 275-277° avec décomposition. (Ullmann et Dieterle (18) donnent 270° pour le produit obtenu par la réduction du dinitro-2,2' N,N'-tétraméthylbenzidine), cependant deux autres cristallisations dans un mélange de bromobenzène et d'o.-dichlorobenzène augmente le point de fusion à 285-287°. Halochromie bleu-violet dans les acides minéraux dilués.

***p*-p'-Bis-diméthylaminophényl-bisazo-biphényle (XXX)**

1. — Par dimérisation du p.-diméthylaminoazobenzène.

Dans un ballon à trois cols de 500 cc., muni d'un agitateur à palettes en acier inoxydable, d'un thermomètre, d'un tube d'évacuation des gaz et d'une calotte électrique chauffante, on introduit 10 gr. (0,0445 mol.) de *p*-diméthylaminoazobenzène sec dans un mélange eutectique fondu de 157 gr. de chlorure d'aluminium anhydre, 9,3 gr. de chlorure de sodium, 6,7 gr. de chlorure de potassium et 2,6 gr. de fluorure de sodium. Le mélange fondu étant porté à 85°, on arrête le chauffage et ajoute par portions le colorant azoïque de manière que la température soit maintenue entre 85-90°. Après addition, on remet le chauffage en marche et maintient la température entre 85-95° en continuant d'agiter pendant 3 heures et demie.

Le mélange réactionnel est versé sur de la glace, on porte à l'ébullition, puis filtre après refroidissement. Le précipité est traité avec une solution de carbonate de sodium à 10 %, filtré, lavé à l'eau puis soigneusement séché. La masse brune pulvérisée est extraite au Soxhlet avec du xylène (environ 4 jours). On ajoute trois quatre volumes d'éther de pétrole 60-80° à l'extract, à partir duquel une partie du produit cristallise déjà par refroidissement. Le précipité rouge brique est filtré et extrait à l'alcool au reflux. La partie insoluble est filtrée à chaud et l'on recueille 3-3,2 gr. (30-32 %) de produit. Après quatre cristallisations dans le nitrobenzène (petites aiguilles orangées sous forme d'ailettes) le composé fond à 369-371°. Le point de fusion ne change pas après plusieurs cristallisations répétées. Le produit est soluble dans le nitrobenzène, le dioxane et la quinoline, moins soluble dans le xylène et le toluène, insoluble dans l'alcool et la ligroïne. Halochromie bleu-violet dans un mélange d'alcool et d'acide minéral. Solution rouge cerise dans l'acide sulfurique concentré.

<i>Analyse :</i>	Calculé : C = 74,98 %	H = 6,29 %	N = 18,74 %
	Trouvé : C = 75,05 %	H = 6,16 %	N = 18,78 %

2. — Par copulation de la benzidine diazotée avec de la diméthylaniline.

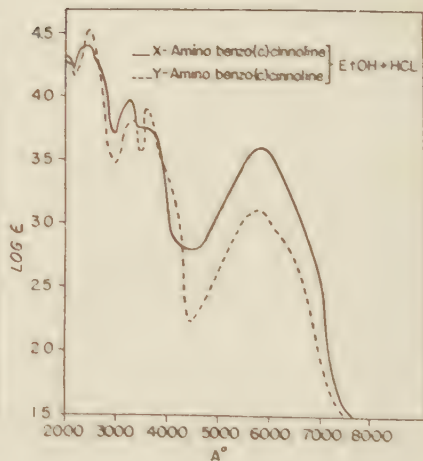
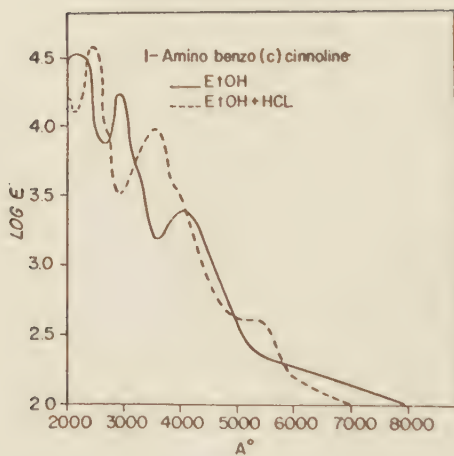
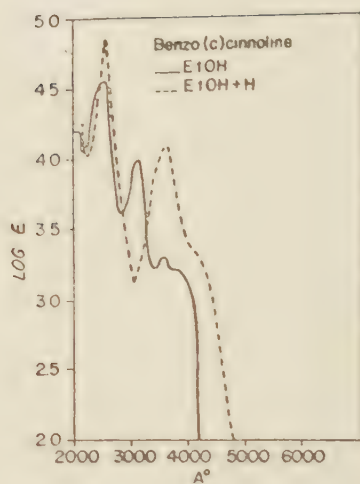
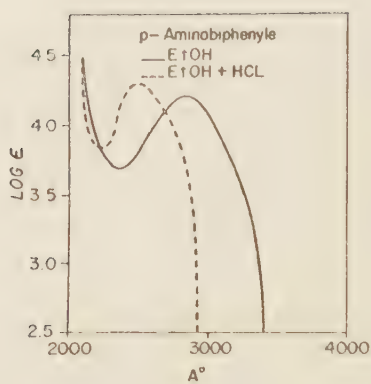
6,1 gr. (0,0332 mol.) de benzidine sont dissous dans un mélange de 50 cc. d'eau et de 15 cc. d'acide chlorhydrique concentré à 60°. On refroidit à la température ambiante, puis on diazote en ajoutant rapidement 4,7 gr. (0,068 mol.) de nitrite de sodium dans 25 cc. d'eau. On refroidit

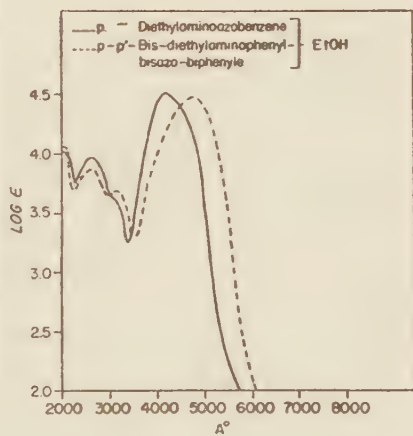
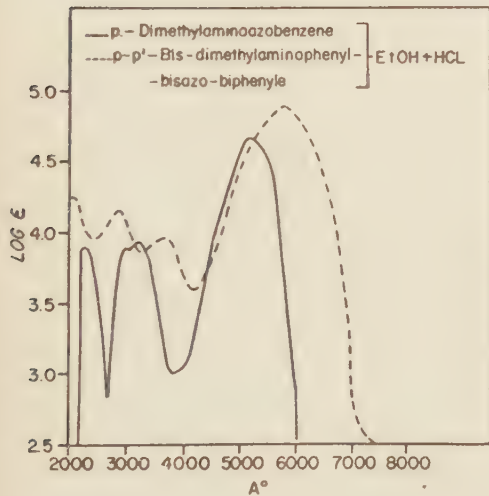
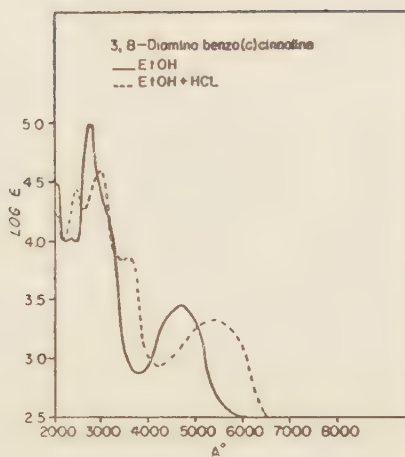
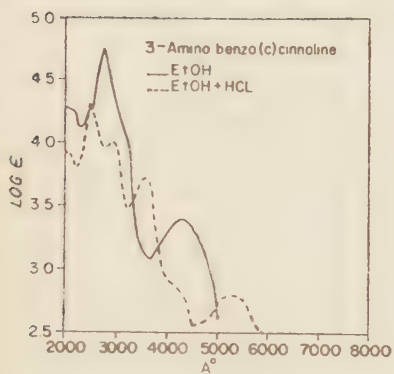
alors vers 10° et on ajoute une solution froide de 8 gr. (0,066 mol.) de diméthylaniline dans un mélange de 40 cc. d'eau et de 15 cc. d'acide chlorhydrique concentré.

Après un repos d'une nuit, on porte la solution à l'ébullition puis après refroidissement on filtre le précipité brun clair. On lave abondamment à l'eau, avec une solution de carbonate de sodium à 10 %, puis de nouveau à l'eau. On extrait au Soxhlet comme dans la préparation précédente et l'on recueille 8,4 gr. (56 %) de produit rouge-brun. Après trois cristallisations dans le nitrobenzène, le produit fond à 367-369°. Il donne de même une halochromie bleu-violet dans l'alcool-acide et une solution rouge cerise dans l'acide sulfurique concentré. Pas de dépression du point de fusion en mélangeant avec le produit de la préparation 1.). Les deux spectres dans l'alcool-acide sont superposables.

p.-p'-Bis-diéthylaminophényl-bisazo biphényle

Ce produit, plus soluble que son homologue inférieur, a été préparé par dimérisation du p.-diéthylaminoazobenzène, par le même procédé que le dérivé méthylé. Le composé fond après trois recristallisations dans le chlorobenzène (plaquettes ovales oranges) à 315-317°.





TROISIÈME PARTIE

Synthèses dans la série de la diphénylamine et du diphényloxyde à partir de dérivés nitrés de la diméthylaniline

Un moyen simple de synthèse des diphénylamines est la condensation avec l'aniline de composés o.-nitrohalogénés ou o.-dinitrés, mettant en jeu la réactivité de l'halogène ou d'un des deux groupes nitro. Cette méthode devait permettre l'accès aisé à l'amino-2 diméthylamino-5 diphénylamine (V) en partant de dérivés diméthylaminés o.-nitro halogénés ou o.-dinitrés.

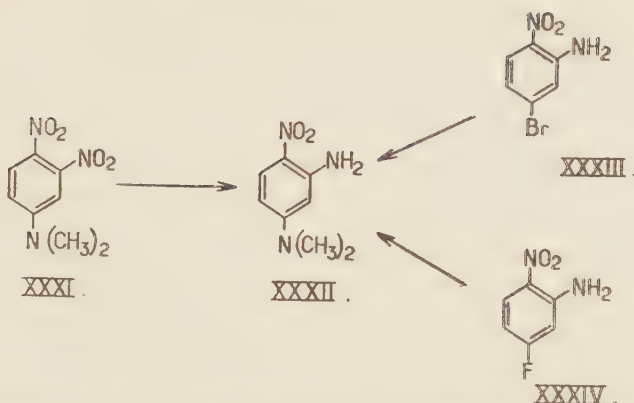
Un composé de ce type est la dinitro-3,4 diméthylaniline (XXXI). En effet, Romburgh (10) a montré qu'un de ses deux groupes nitro, étant très mobile, peut être condensé avec différentes amines aliphatiques (28).

La dinitro-3,4 diméthylaniline a été préparée par trois méthodes : a.) Nitration de la m.-nitro diméthylaniline par un excès de nitrite de sodium dans l'acide chlorhydrique dilué (29). b.) Nitration de ce même composé dans l'acide nitrique dilué (10). c.) Nitration de la diméthylaniline par le mélange sulfonitrique dans l'acide sulfurique concentré (10).

Cependant, en partant de la p.-nitro diméthylaniline, nous avons obtenu par cette dernière méthode soit de la dinitro-2,4 diméthylaniline, soit récupéré le produit initial inchangé, dépendant de la température de la réaction.

La nitration de la diméthylaniline, dissoute dans l'acide fluorhydrique liquéfié anhydre, par du nitrate de sodium a conduit à la dinitro-2,4 diméthylaniline avec un rendement presque théorique. L'identité de cet isomère a été confirmée par son point de fusion mélangé avec un autre échantillon authentique préparé en condensant le dinitro-2,4 chlorobenzène avec la diméthylamine.

Une manière de vérifier la présence du groupe nitro en position 4 dans la dinitro-3,4 diméthylaniline (XXXI), était de préparer l'amino-3 nitro-4 diméthylaniline (XXXII) en condensant soit (XXXI) avec l'ammoniac dans l'alcool, soit la bromo-3 (XXXIII) ou fluoro-3 nitro-6 aniline (XXXIV) avec la diméthylamine.

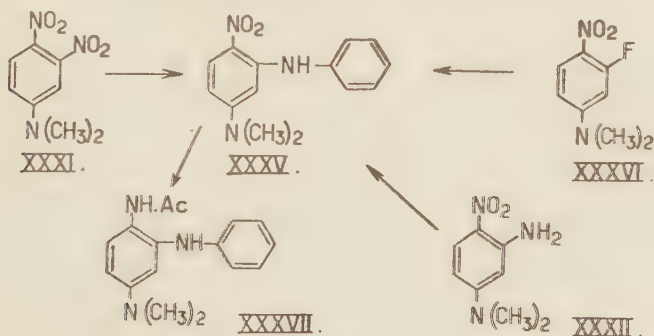


Les bromo-3 et fluoro-3 nitro-6 anilines utilisées ainsi que les bromo-3 et fluoro-3 nitro-4 anilines, ont été obtenues par deux voies différentes : a.) nitration par le mélange sulfonitrique de la m.-fluoro (ou bromo) aniline dans l'acide sulfurique d'après Hodgson et Nicholson (30) et Claus et Scheulen (31). b.) nitration par le nitrate de sodium dans l'acide fluorhydrique liquéfié anhydre d'après une méthode de Finger et coll. (32). Cette dernière méthode nous a permis d'augmenter le rendement en bromo-3 (ou fluoro-3) nitro-6 aniline de 4 à 30 %.

Un autre composé également intéressant par la mobilité du substituant dans la position 3, était la fluoro-3 nitro-4 diméthylaniline (XXXVI) préparée à partir de la m.-fluoro diméthylaniline par nitration par un excès d'acide nitreux (30) ou par du nitrate de sodium dans l'acide fluorhydrique anhydre.

La fluoro-3 nitro-4 diméthylaniline (XXXVI) et la dinitro-3,4 diméthylaniline (XXXI) donnent par hydrolyse alcaline la même hydroxy-3 nitro-4 diméthylaniline (XLII). Ce recouplement prouve que c'est le nitro en 3 qui est réactif dans (XXXI), vu l'identité de la matière première de (XXXVI).

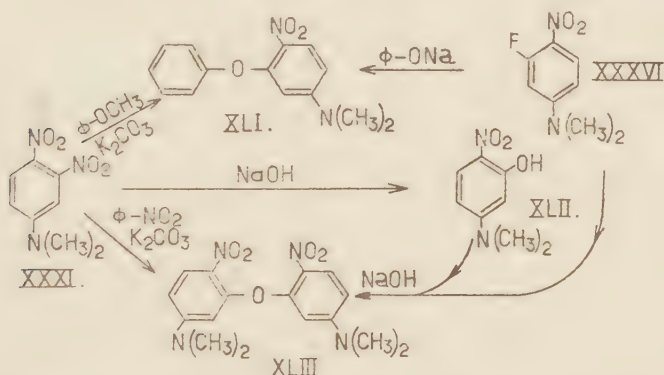
La diméthylamino-5 nitro-2 diphenylamine (XXXV) fut préparée en condensant la dinitro-3,4 diméthylaniline (XXXI) avec l'aniline, la fluoro-3 nitro-4 diméthylaniline (XXXVI) avec l'aniline, et en phénylant l'amino-3 nitro-4 diméthylaniline (XXXII).



Etant donné son instabilité, il est peu probable que l'amino-2 diméthylamino-5 diphénylamine aurait pu supporter sans oxydation et sous une forme condensable avec l'aldéhyde salicylique, l'isolement long et laborieux du produit principal. D'autre part, nos essais de déshydrogénation de l'imino(hydroxybenzal-2)-2 diméthylamino-5 diphénylamine (XXXVIIIa) en produit (XI), par l'oxyde mercurique d'après Jacobson et coll. (34), n'ont pas donné de résultats. Il est donc peu vraisemblable que le composé (P. F. = 239,5-241°) mentionné par ces auteurs soit le dérivé déshydrogéné de l'imino(hydroxybenzal-2)-2 diméthylamino-5 diphénylamine préparée par nous.

En étudiant la réactivité du groupe nitro en position 3 dans la dinitro-3,4 diméthylaniline (XXXI), nous avons fait l'observation surprenante de la formation de dérivés du diphényloxyde.

Ainsi, en condensant (XXXI) avec l'anisol en présence de carbonate de potassium, on obtient avec un bon rendement (82 %) du nitro-2 diméthylamino-5 diphényloxyde (XLI). Cette déalkylation et le départ des éléments du nitrométhane paraissant inattendus, nous avons préparé ce même composé en condensant la fluoro-3 nitro-4 diméthylaniline (XXXVI) avec le phénate de sodium. La condensation ne se fait pas en substituant le phénol à l'anisol et l'on récupère, dans ce cas, la majeure partie de la dinitro-3,4 diméthylaniline mise en jeu.



Dans le nitrobenzène par contre, la dinitro-3,4 diméthylaniline donne, en présence de carbonate de potassium, du dinitro-2,2' bis-diméthylamino-5,5' diphényloxyde (XLIII), par union de deux molécules de (XXXI) et départ des éléments de N_2O_3 . Le nitrobenzène agit apparemment comme accepteur de radicaux nitroso. Nous avons également obtenu ce composé (XLIII), mais avec un rendement très faible, en condensant la fluoro-3 nitro-4 diméthylaniline (XXXVI) avec le sel de sodium de la hydroxy-3 nitro-4 diméthylaniline (XLII). Cependant, en refluxant dans du bromobenzène un mélange de dinitro-3,4 diméthylaniline et de méthoxy-3 nitro-4 diméthylaniline, on n'obtient pas le dérivé (XLIII) du diphényloxyde. La méthoxy-3 nitro-4 diméthylaniline utilisée a été obtenue par méthanolyse alcaline à partir de (XXXI).

Enfin, l'amino-4 diméthylamino-4' diphénylamine (VI) a été préparée par réduction de la N,N-diméthylindamine d'après une modification de la méthode de Gnehm (11). La condensation du p.-aminophénol et de la p.-amino diméthylaniline donne ce même produit, mais avec un rendement très faible (6,1 %).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Dinitration de la diméthylaniline : dinitro-3,4 et dinitro-2,4 diméthylanilines

1. — Dinitro-3,4 diméthylaniline (XXXI).

Puisque Romburgh n'a donné que des directives générales pour cette synthèse, voici le mode opératoire suivi :

100 gr. (0,83 mol.) de diméthylaniline sont lentement dissous, en agitant, dans 2 kg. d'acide sulfurique concentré, en maintenant la température en dessous de 30°. On refroidit ensuite la solution à 0° et on ajoute goutte à goutte, en agitant, un mélange froid de 108 cc. (1,7 mol.) d'acide nitrique ($d = 1,42$) et de 300 cc. d'acide sulfurique concentré, en maintenant la température entre 0 et 5°. Après addition on continue à agiter pendant 15 minutes et le mélange réactionnel est versé sur 2 kg. de glace pilée. Le précipité jaune-citron est lavé à l'eau et à l'alcool. On cristallise dans l'acide acétique glacial (grandes aiguilles jaune foncé) P. F. = 176-177° (lit. (10) 176°). Produit obtenu : 66 gr. (38 %).

2. — Dinitro-2,4 diméthylaniline.

20 gr. (0,165 mol.) de diméthylaniline sont lentement dissous dans 80 cc. d'acide fluorhydrique liquéfié anhydre dans un bécher en cuivre muni d'un agitateur en cuivre et d'un thermomètre avec tube de protection en cuivre. On ajoute, en agitant vigoureusement et maintenant la température en dessous de +5°, 28,5 gr. (0,335 mol.) de nitrate de sodium finement pulvérisé. La température ne doit en aucun cas dépasser +5° car vers 10° déjà, la réaction risque de devenir explosive, possiblement par suite de la formation de la trinitro diméthylaniline symétrique.

Le mélange réactionnel est versé sur de la glace pilée et le précipité jaune-verdâtre est filtré : 33 gr. (95 %). On cristallise dans l'alcool méthylique (aiguilles jaune-verdâtre), P. F. = 75-76° (Blanksma et Schreinemackers (35) donnent 74° : Clarkson, Holden et Malkin (36) 77°). Cristallisant dans l'éthanol nous avons obtenu la modification hétéromorphe (blocs striés) fondant à 84-85° (Clarkson, Holden et Malkin donnent 87° dans ce solvant). La forme allomorphe, fondant à 48°, décrite par Gallas et Alonso (37), n'a pu être isolée d'aucune de ces préparations.

Pas de dépression du point de fusion en mélangeant ce produit avec un échantillon obtenu à partir du dinitro-2,4 chlorobenzène et la diméthylamine.

**Fluoro-3 (ou bromo-3) nitro-4 aniline et fluoro-3
(ou bromo-3) nitro-6 aniline (XXXIII) et (XXXIV)**

Dans l'enceinte réactionnelle en cuivre (voir préparation de la dinitro-2,4 diméthylaniline) on dissout, en 15 minutes, 6,5 gr. (0,0425 mol.) de m.-fluoroacétanilide dans 45 gr. d'acide fluorhydrique liquéfié anhydre en refroidissant dans un bain glacé (glace-sel). On ajoute lentement, en maintenant la température à 0°, 3,6 gr. (0,0425 mol.) de nitrate de sodium finement pulvérisé. On continue l'agitation pendant encore 15 minutes et on verse le mélange réactionnel sur de la glace. Le traitement du produit nitré brut est identique à celui de Hodgson et Nicholson (30). On obtient 2,3 gr. (35 %) de fluoro-3 nitro-4 aniline et 2 gr. (30 %) de fluoro-3 nitro-6 aniline.

La nitration de la m.-bromoaniline dans ces conditions donne une proportion identique des deux isomères.

Amino-3 nitro-4 diméthylaniline (XXXII)

1. — A partir de la dinitro-3,4 diméthylaniline.

3 gr. de dinitro-3,4 diméthylaniline sont chauffés en tube scellé avec 10 cc. d'éthanol, saturé avec de l'ammoniac à la température ambiante, pendant 6 heures à 110°. Après ouverture, le mélange réactionnel est versé dans l'eau et le précipité brun cristallisé dans l'alcool : 1,5 gr. (58 %). Blocs prismatiques bruns. P. F. = 134-135° (lit. (28) 135°).

Analyse : Calculée : N = 23,20 % Trouvé : N = 23,10 %.

Le dérivé acétylé a été préparé avec du chlorure d'acétyle. On cristallise dans l'acide acétique à 50 %, longues aiguilles soyeuses jaune-or. P. F. = 187,5-188,5°.

2. — A partir de la fluoro-3 (ou bromo-3) nitro-6 aniline.

2 gr. (0,0128 mol.) de fluoro-3 nitro-6 aniline, 1,6 gr. (0,0196 mol.) de chlorhydrate de diméthylamine. 2 gr. (0,0244 mol.) d'acétate de sodium anhydre et 10 cc. d'éthanol absolu sont chauffés en tube scellé pendant 8 heures à 100°. Le produit est isolé comme décrit sous 1. On obtient 2 gr. (84 %) de produit. Pour le composé bromé moins réactif, 18 heures de chauffage sont nécessaires.

Pas de dépression du point de fusion en mélangeant avec le produit obtenu sous 1.

Fluoro-3 nitro-4 diméthylaniline (XXXVI)

a. — Nitration par un excès d'acide nitreux.

La méthode suivie est celle de Hodgson et Nicholson (30), modifiée selon la technique utilisée pour la nitration de la m.-nitro diméthylaniline par l'acide nitreux en excès (29).

5 gr. (0,036 mol.) de m.-fluoro diméthylaniline sont dissous dans un mélange de 15 cc. d'acide chlorhydrique concentré et de 35 cc. d'eau dans un Erlen de 500 cc. On ajoute alors en une fois, en refroidissant sous l'eau courante et agitant vigoureusement 13 cc. d'une solution de nitrite de sodium à 50 % (0,0945 mol.). On continue d'agiter et refroidir encore pendant 15 minutes, laisse reposer pendant un quart d'heure et filtre le précipité jaune-verdâtre : 5 gr. (76 %). Après deux cristallisations dans l'alcool à 50 % on obtient 2,8 gr. de produit pur, sous forme d'aiguilles jaune-or. P. F. = 120° (lit. 120°).

b. — Nitration dans l'acide fluorhydrique liquéfié anhydre.

En utilisant l'appareillage en cuivre, on dissout goutte à goutte, en refroidissant à -5°, 8 gr. (0,0575 mol.) de m.-fluoro diméthylaniline dans 45 gr. d'acide fluorhydrique liquéfié anhydre. On ajoute ensuite lentement, en maintenant la température à 0°, 4,9 gr. (0,0575 mol.) de nitrate de sodium finement pulvérisé. On opère de la manière habituelle. Le produit brut est soumis à l'entraînement à la vapeur d'eau. On recueille 3,6 gr. (34 %) de fluoro-3 nitro-4 diméthylaniline non-entraînable.

Pas de dépression du point de fusion en mélangeant avec le produit obtenu sous a.

Le produit entraînable est la fluoro-3 nitro-6 diméthylaniline. P. F. = 39-41° (lit. (30) 39°).

Nitro-2 diméthylamino-5 diphenylamine (XXXV)

1. — Par phénylation de l'amino-3 nitro-4 diméthylaniline.

3 gr. (0,0166 mol.) d'amino-3 nitro-4 diméthylaniline, 2,5 gr. (0,0181 mol.) de carbonate de potassium anhydre finement pulvérisé et 200 mg. d'iodure cuivreux finement pulvérisé sont refluxés pendant 20 heures dans 20 cc. de bromobenzène. L'excès de bromobenzène est entraîné à la vapeur d'eau et le résidu brun foncé huileux épais est solidifié en amorçant avec quelques gouttes d'acétone. On obtient après cristallisation dans le méthanol (prismes brun-roux) 4 gr. (94 %) de produit. P. F. = 136,5-137,5°. Après trois autres cristallisations dans ce même solvant, P. F. = 138,5-139,5°. Le produit est soluble dans l'éther, l'éthanol, l'acétone, le chloroforme, le benzène et les acides minéraux dilués, peu soluble dans l'éther de pétrole et insoluble dans l'eau. Ne forme pas de picrate.

<i>Analyse :</i>	Calculé : C = 65,36 %	H = 5,88 %	N = 16,33 %
	Trouvé : C = 65,38 %	H = 5,91 %	N = 16,34 %

2. — Par condensation de la dinitro-3,4 diméthylaniline avec de l'aniline.

14 gr. (0,067 mol.) de dinitro-3,4 diméthylaniline sont refluxés dans 160 cc. (1,75 mol.) d'aniline pendant 8 heures. L'excès d'aniline est entraîné à la vapeur d'eau et le résidu est traité comme sous 1. On obtient 12 gr. (70 %) de produit. Pas de dépression du point de fusion en mélangeant avec la préparation 1.

En filtrant le mélange réactionnel avant l'entraînement à la vapeur d'eau, on peut isoler 1,5 gr. d'un sous-produit non-identifié. On lave le résidu sur le filtre abondamment avec de l'alcool et obtient une masse cristalline soyeuse très blanche se présentant en feuillets sous le microscope. P. F. > 250°. Le produit est très soluble dans l'eau et presque insoluble dans l'alcool. Sa solution aqueuse ne donne pas de précipité en traitant avec des bases ou acides forts. Cependant la solution aqueuse donne un précipité bleu-marin en traitant avec une goutte de bichromate.

3. — Par condensation de la fluoro-3 nitro-4 diméthylaniline avec l'aniline.

3 gr. (0,0163 mol.) de fluoro-3 nitro-4 diméthylaniline sont refluxés dans 40 cc. d'aniline pendant 6 heures. Le mélange réactionnel est traité de la manière habituelle. On obtient 3 gr. (72 %) de produit. Pas de dépression du point de fusion en mélangeant avec les produits des préparations précédentes.

Acétylamino-2 diméthylamino-5 diphenylamine (XXXVII)

15 gr. (0,058 mol.) de nitro-2 diméthylamino-5 diphenylamine et 200 mg. d'oxyde de platine sont mis en suspension dans un mélange de 150 cc. d'acétate d'éthyle et 25 cc. (0,264 mol.) d'anhydride acétique. La suspension est hydrogénée à la température ambiante sous une pression de 20 kg. pendant 4 heures. La solution est filtrée, on ajoute 200 cc. de ligroïne au filtrat et laisse reposer pendant une demi-heure : 14,4 gr. (87 %). Deux cristallisations d'un mélange de benzène et d'éther de pétrole donnent de longues aiguilles incolores ayant un P. F. = 161-162°.

<i>Analyse :</i>	Calculé : C = 71,40 %	H = 7,07 %	N = 15,61 %
	Trouvé : C = 71,38 %	H = 6,95 %	N = 15,47 %

Imino (hydroxybenzal-2)-2 diméthylamino-5 diphenylamine (XXXVIIIa)

2 gr. (0,0078 mol.) de nitro-2 diméthylamino-5 diphenylamine sont hydrogénés en présence de 100 mg. d'oxyde de platine dans 220 cc. d'éthanol absolu sous 20-25 kg. pendant 3 heures. La solution est rapidement filtrée sur verre fritte sous atmosphère d'azote, on ajoute 2,2 gr.

(0,018 mol.) d'aldéhyde salicylique et chauffe au reflux pendant 1 heure. La solution jaune-gris est concentrée à peu près à 10 cc. et on laisse cristalliser au frigidaire pendant une nuit. On obtient, en filtrant, 0,66 gr. (26 %) de la base de Schiff jaune-orangé. Après deux cristallisations dans l'alcool (plaquettes rhombiques) P. F. = 137,5-138°. Le produit est soluble dans l'éther, l'acétone, l'alcool, l'éther de pétrole et insoluble dans l'eau.

<i>Analyse :</i>	Calculé : C = 76,10 %	H = 6,39 %	N = 12,68 %
	Trouvé : C = 76,15 %	H = 6,61 %	N = 13,04 %

Nitro-2 diméthylamino-5 diphényloxyde (XLI)

1. — Par condensation de la dinitro-3,4 diméthylaniline avec l'anisol.

2 gr. (0,0095 mol.) de dinitro-3,4 diméthylaniline et 2 gr. (0,0145 mol.) de carbonate de potassium anhydre finement pulvérisé sont chauffés au reflux dans 40 cc. d'anisol pendant 15 heures. L'excès d'anisol est entraîné à la vapeur d'eau et le résidu vert foncé huileux est solidifié en amorçant avec quelques gouttes d'alcool. On lave à l'alcool et obtient 2 gr. (82 %) de produit sec. Après trois cristallisations dans l'acide acétique glacial (plaques rectangulaires vert clair) P. F. = 121,5-122,5°.

Le produit est soluble dans le dioxane, le nitrobenzène, moins soluble dans le benzène, l'alcool et l'acide acétique, insoluble dans la ligroïne.

<i>Analyse :</i>	Calculé : C = 65,10 %	H = 5,46 %	N = 10,85 %
	Trouvé : C = 65,17 %	H = 5,46 %	N = 10,90 %

2. — Par condensation de la fluoro-3 nitro-4 diméthylaniline avec le phénate de sodium.

Un mélange de 3,4 gr. (0,0362 mol.) de phénol, 1,5 gr. (0,0375 mol.) d'hydroxyde de sodium solide et quelques gouttes d'eau est chauffé en tube ouvert vers 200°, jusque la masse passe en solution. On ajoute alors d'un coup, en mélangeant énergiquement avec une baguette en verre, 6,5 gr. (0,0352 mol.) de fluoro-3 nitro-4 diméthylaniline finement pulvérisée. La réaction est terminée en chauffant vers 160° pendant 3 heures, en adaptant un court réfrigérant à air. On laisse refroidir et extrait la masse avec de l'eau bouillante. On cristallise dans l'acide acétique et obtient 5,9 gr. (56 %) de produit. Après deux recristallisations dans le même solvant P. F. = 121-122°. Pas de dépression du point de fusion en mélangeant avec la préparation 1.

Dinitro-2,2' bis-diméthylamino-5,5' diphényloxyde (XLIII)

1. — Par condensation de deux molécules de dinitro-3,4 diméthylaniline.

4 gr. (0,019 mol.) de dinitro-3,4 diméthylaniline et 4 gr. (0,029 mol.) de carbonate de potassium anhydre finement pulvérisé sont chauffés

au reflux dans 80 cc. de nitrobenzène pendant 15 heures. Le solvant est entraîné à la vapeur d'eau et le résidu brun cristallin est lavé avec un peu d'acide acétique. Produit sec obtenu : 2,6 gr. (79 %). Après deux cristallisations dans du nitrobenzène (plaquettes rhomboïdes jaune verdâtre), P. F. = 253,5-254,5°. Soluble dans le nitrobenzène et le dioxane, peu soluble dans l'acide acétique et l'alcool, insoluble dans l'éther et la ligroïne.

Analyse : Calculé : C = 55,49 % H = 5,24 % N = 16,18 %
 Trouvé : C = 55,66 % H = 5,33 % N = 15,92 %

2. — Par condensation de la fluoro-3 nitro-4 diméthylaniline avec l'hydroxy-3 nitro-4 diméthylaniline.

Un mélange de 3 gr. (0,0178 mol.) d'hydroxy-3 nitro-4 diméthylaniline, 0,7 gr. (0,0175 mol.) d'hydroxyde de sodium solide et de quelques gouttes d'eau est chauffé, en tube ouvert vers 140-150°, jusque la masse passe en solution. On ajoute, en mélangeant 3,25 gr. (0,0176 mol.) de fluoro-3 nitro-4 diméthylaniline. On termine la réaction en chauffant vers 200° pendant 5 heures. La masse résineuse est lavée plusieurs fois, en broyant avec de l'acide acétique et de l'alcool. On isole après plusieurs cristallisations dans le nitrobenzène 300-500 mg. de produit pur ayant un P. F. = 254-255°. Pas de dépression du point de fusion en mélangeant avec le produit de la préparation 1.

p.-Amino p.-diméthylamino diphenylamine (VI)

La méthode originale de Gnehm (11) a été modifiée. Nous donnons un mode opératoire précis, car dépendant de détails apparemment insignifiants, le rendement peut entièrement s'annuler.

50 gr. de chlorhydrate de p.-nitroso diméthylaniline sont dissous dans 500 cc. d'eau, en agitant, dans un bécber de 3-4 l. On ajoute 130 cc. d'acide chlorhydrique concentré : le chlorhydrate de la base précipite sous forme d'une fine suspension. On amène la température à env. +10° par addition de glace et on ajoute alors lentement, en maintenant la température en dessous de +15°, 60 gr. de poudre de zinc. La suspension de chlorhydrate passe lentement en solution et l'on obtient une solution incolore de p.-amino diméthylaniline. La solution est filtrée pour éliminer le zinc en excès et le filtrat est protégé de l'oxydation par addition d'un peu d'hydrosulfite de sodium.

Le filtrat est remis dans le bécber de 3-4 l. et l'on ajoute 33 gr. de chlorhydrate d'aniline et 16 cc. d'acide chlorhydrique concentré. La température est amenée à 0° par addition de glace, on ajoute alors goutte à goutte, en agitant, une solution de 40 gr. de bichromate de sodium dans 130 cc. d'eau. Pendant l'addition la température est maintenue rigoureusement à 0° par addition de glace. A la fin de l'oxydation, on ajoute 500 gr. de sel marin finement pulvérisé et on continue l'agitation encore pendant 15 minutes. L'indamine est filtrée sur un Büchner de

diamètre 20-25 cm. On verse la solution sur le filtre d'une manière continue pour éviter que la masse boueuse de précipité s'essore de trop, ce qui rendrait difficile la redissolution en vue de la réduction.

L'indamine est remplacée dans le bécber de 3-4 l. et dissoute en agitant dans une solution glacée de 50 cc. d'acide acétique dans 1 400 cc. d'eau. La température est amenée à 0° par addition d'un peu de glace et on ajoute par petites portions 55 gr. de poudre de zinc puis un mélange glacé de 150 cc. d'acide acétique, 100 cc. d'eau et 15 cc. d'acide chlorhydrique concentré en maintenant toujours la température à 0°. On continue l'agitation jusque la suspension perd sa couleur verdâtre, puis on ajoute 15 gr. d'acétate de sodium anhydre.

Le zinc en solution est précipité par un courant d'hydrogène sulfuré, pendant 10 minutes, en utilisant le tube d'introduction comme agitateur manuel. Après une heure de repos la solution est filtrée aussi rapidement que possible, le filtrat est protégé de l'oxydation par un peu d'hydrosulfite de sodium. Le précipité sur le filtre est lavé à l'eau bouillante acidifiée à l'acide acétique, le filtrat et la solution de lavage sont réunis.

Les filtrats rougeâtres réunis sont neutralisés comme suit : On ajoute lentement, jusqu'à l'apparition d'un premier trouble, une solution saturée glacée de bicarbonate d'ammonium, en maintenant la température en dessous de 10° avec de la glace. La mousse est dispersée avec quelques gouttes de phosphate de tributyle. On continue ensuite la neutralisation avec une solution froide de 20 % de carbonate de sodium et l'on amène le pH finalement à 8.

Après un repos d'une heure, le précipité est filtré sous atmosphère d'azote et séché ensuite sous vide. La p.-semidine brute est finement pulvérisé et recristallisée deux fois dans 1 1/2 l. d'eau, avec l'addition de 2-3 gr. de poudre de zinc. Les solutions aqueuses bouillantes sont filtrées sur Büchner de grand diamètre où l'on a préalablement établi une couche de terre d'infusoire. Immédiatement après filtration on ajoute aux filtrats une très faible quantité d'hydrosulfite de sodium. En refroidissant, la p.-semidine cristallise sous forme de longues aiguilles incolores. On filtre sous atmosphère d'azote, lave avec 100 cc. d'eau contenant un peu d'hydrosulfite et sèche sous vide. On obtient 18,5 gr. (30 %) de p.-semidine pure. Après deux recristallisations dans l'eau, puis dans l'éther de pétrole 60-80°, on a un P. F. = 117-118° (lit. 116°). Pas de dépression du point de fusion en mélangeant ce produit avec un échantillon obtenu en condensant la p.-amino diméthylaniline avec le p.-aminophénol.

<i>Analyse :</i>	Calculé : C = 74,00 %	H = 7,50 %	N = 18,50 %
	Trouvé : C = 73,23 %	H = 7,56 %	N = 18,51 %

BIBLIOGRAPHIE

- (1) R. KINOSITA, *Gann*, **30**, 423 (1936) en japonais.
Passé en revue : *Jap. Path. Soc. Trans.*, **27**, 665 (1937).
- (2) L. A. ELSON et C. HOCH-LIGETI, *Biochem. J.*, **40**, 380 (1946).
- (3) L. A. ELSON et F. L. WARREN, *Biochem. J.*, **38**, 217 (1944).
- (4) P. JACOBSON et R. KUNZ, *Ann.*, **303**, 353 (1898).
- (5) J. A. MILLER et E. C. MILLER, *J. Exptl. Med.*, **87**, 139 (1948).
- (6) W. T. SMITH et P. R. RUBY, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 5807 (1954).
- (7) F. E. KING et T. J. KING, *J. Chem. Soc.*, 824 (1945).
- (8) K. E. CALDERBANK et R. J. W. LEFÈVRE, *J. Chem. Soc.*, 649 (1951).
- (9) A. WOLFRAM, E. HAUSDÖRFER et L. SCHÖRNIG, *D. R. P.* 513 206 (1930),
I. G. Farbenindustrie.
- (10) V. P. ROMBURGH, *Rec. Trav.*, **6**, 251 (1887).
- (11) R. GNEHM et G. WEBER, *J. pr. Chem.*, **69**, 223 (1904).
- (12) F. ULLMANN et J. BIELECKI, *Ber.*, **34**, 2176 (1901).
- (13) F. ULLMANN, *Ann.*, **332**, 99 (1904).
- (14) A. BLANK, *Ber.*, **24**, 306 (1891).
- (15) H. C. GULL et E. E. TURNER, *J. Chem. Soc.*, 491 (1929).
- (16) G. M. BADGER, J. H. SEIDLER et B. THOMSON, *J. Chem. Soc.*, 3207
(1951).
- (17) E. TÄUBER, *Ber.*, **24**, 3081 (1891).
- (18) F. ULLMANN et P. DIETERLE, *Ber.*, **37**, 24 (1904).
- (19) L. GUGLIAlMELLI et M. R. FRANCO, *An. Assoc. quim. Argentina*, **18**,
190 (1930) ; *Z. II*, 1136 (1931).
- (20) C. FINZI et V. BELLAVITA, *Gazz. Chim. ital.*, **68**, 77 (1938).
- (21) R. J. LEFÈVRE, D. D. MOIR et E. E. TURNER, *J. Chem. Soc.*, 2334 (1927).
J. C. CAIN, A. COULTHARD et F. M. MICKLETHWAIT, *J. Chem. Soc.*, **101**,
2303 (1912).
- (22) F. H. CASE, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 116 (1945).
- (23) J. A. MILLER, R. W. SAPP et E. C. MILLER, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**,
3458 (1948).
- (24) A. ETIENNE et J. C. ARCOS, *Bull. Soc. Chim.*, **18**, 684 (1951).
- (25) T. R. HOGNESS, F. P. ZSCHEILE et A. E. SIDWELL, *J. Phys. Chem.*,
41, 379 (1937).
- (26) E. TÄUBER, *Ber.*, **24**, 3081 (1891).
- (27) C. LAUTH, *Bull. Soc. Chim.*, **3**, 7, 470 (1892).
E. NOELTING et E. FOURNEAU, *Ber.*, **30**, 2936 (1897).
- (28) V. P. ROMBURGH, *Rec. trav.*, **14**, 63 (1895) et **42**, 804 (1923).
V. P. ROMBURGH et C. W. ZAHN, *Rec. trav.*, **57**, 436 (1938).
- (29) D. VORLÄNDER et S. SIEBERT, *Ber.*, **52**, 283 (1919).
W. G. MACMILLAN et T. H. READE, *J. Chem. Soc.*, 2863 (1929).
- (30) H. H. HODGSON et D. E. NICHOLSON, *J. Chem. Soc.*, 766 (1941).
- (31) A. CLAUS et W. SCHEULEN, *J. prakt. Chem.*, **2**, 43, 201 (1891).
- (32) G. C. FINGER, F. H. REED et coll., *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 145 (1951).
- (33) D. R. BOYD, *J. Chem. Soc.*, **65**, 879 (1894).
- (34) P. JACOBSON, M. JAENICKE et F. MEYER, *Ber.*, **29**, 2680 (1896).
- (35) J. J. BLANKSMA et H. H. SCHREINEMACKERS, *Rec. trav.*, **52**, 428 (1933).
- (36) C. E. CLARKSON, I. G. HOLDEN et T. MALKIN, *J. Chem. Soc.*, 1556 (1950).
- (37) G. GALLAS et A. ALONSO, *An. Soc. Espanola Fis. Quim.*, **28**, 645 (1932).

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Structure et activité cancérogène des colorants azoïques

Vu et approuvé :

Paris, le 21 avril 1958

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

J. PÉRÈS

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Jean SARRAILH

